

Anormale Folgereaktionen
bei Aldehydkondensationen von
N-methylen-aktiven Cyclimoniumsalzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Fachbereich Chemie)

vorgelegt von
Detlef-Ingo Schütze
aus Altmohrau

Gießen 1971

Anormale Folgereaktionen
bei Aldehydkondensationen von
N-methylen-aktiven Cyclimoniumsalzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Fachbereich Chemie)



vorgelegt von
Detlef-Ingo Schütze
aus Altmohrau

Gießen 1971

Annahme Folgerungen
bei Aldehydcondensationen von
N-methylen-aktiven Cytimonen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Gießen
(Fachbereich Chemie)



verfasst von
Detlef-Jörg Schürer
aus Amsterdam

D 26

Dekan : Prof. Dr. R. Hoppe

I. Berichterstatter : Prof. Dr. F. Kröhnke

II. Berichterstatter : Prof. Dr. D. Seebach

Tag der mündlichen Prüfung : 3. Dezember 1971

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

=====

<u>Allgemeiner Teil</u>	Seite
I. Einleitung	1
II. Kondensations-Reaktionen	5
a) Umsetzung mit Thioharnstoff	5
b) Einwirkung anderer Kondensationsmittel	10
III. Verhalten der Thiazolyl-pyridiniumsalze gegen Basen	13
IV. Umsetzung von Phenylglyoxal mit 1-Phenacyl-pyridiniumsalzen	18
a) Dihydro-indolizine	18
b) Zum Reaktionsmechanismus	24
c) Dehydrierung der Dihydro-indolizine	30
d) Umsetzung der Dihydro-indolizine mit Hydrazin	36
e) Übersicht über die Synthesen von Imidazo-pyridinen	41
f) Umsetzung der Dihydro-indolizine mit Ammoniumacetat/Eisessig	43
V. Darstellung von 1,2-Dibenzoyl-äthanolen	50
VI. Reaktionen von Phenylglyoxal mit 1-Phenacyl-picolinium-salzen	59
VII. Das Verhalten von Phenylglyoxal zu weiteren N-Phenacyl-cyclimoniumsalzen	62
VIII. Reaktionen von Phenylglyoxal mit Benzyl-pyridiniumsalzen	69
IX. Zusammenfassung	77
<u>Experimenteller Teil</u>	80

A l l g e m e i n e r T e i l

=====

I. Einleitung

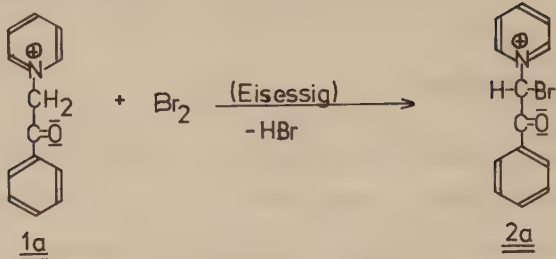
Die vorliegende Arbeit befaßt sich in ihrem ersten Teil mit den Reaktionsmöglichkeiten der durch direkte Bromierung von 1-Phenacyl-pyridiniumsalzen erhaltenen ω -Brom-phenacyl-pyridiniumsalze. In ihrem zweiten Teil werden dann die Umsetzungen von 1-Phenacyl-cyclimoniumsalzen mit Phenylglyoxalen, die unter anderem aus ω -Brom-phenacyl-pyridiniumsalzen erhalten werden können, besprochen.

Die 1-Phenacyl-pyridiniumsalze, die von F.Kröhnke eingehend untersucht worden sind, besitzen CH-Acidität und können daher zu zahlreichen Umsetzungen verwendet werden¹⁾. Auch eine direkte Bromierung der Methylen-Gruppe ist, wie F.Kröhnke bereits 1933 zeigte²⁾, leicht möglich. Er erhielt aus 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) und Brom das ω -Brom-phenacyl-pyri-

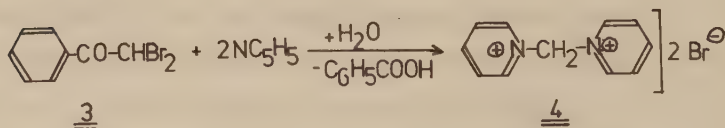
1) F.Kröhnke, Zusammenfassende Darstellung: "Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen", Angew.Chem. 65, 605 (1953); 74, 811 (1962); 75, 181, 317 (1963)

2) F.Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1386 (1933)

diniumbromid (2a)³⁾.



Dagegen ist eine Darstellung von 2a aus ω, ω -Dibrom-acetophenon (3) und Pyridin nicht möglich. Es entsteht unter Abspaltung des Benzoylrestes als Benzoesäure Methylen-bis-pyridiniumbromid (4)²⁾⁴⁾.

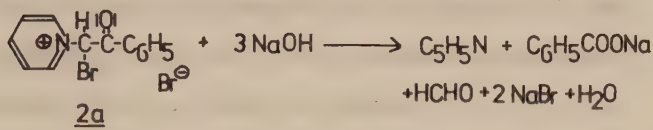


Ebenso führt die Umsetzung von ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) mit Pyridin zu Benzoesäure und Methylen-bis-pyridiniumbromid (4)⁴⁾.

3) In allen Formelschemata ist das Anion stets weggelassen, wenn es für den Reaktionsverlauf keine spezifische Bedeutung hat. Außerdem werden in dieser Arbeit zum Teil folgende Abkürzungen verwendet: Ph für Phenyl und Py^+ für das Pyridinium-Kation.

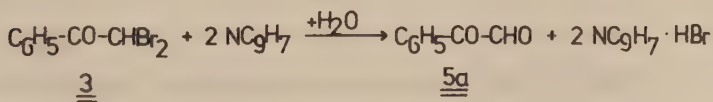
4) F. Kröhnke, Chem. Ber. 83, 50 (1950)

Während mit heißem Wasser das ω -Brom-phenacyl-pyridinium-bromid (2a) zu Phenylglyoxal (5a) hydrolysiert wird²⁾, entstehen bei der Einwirkung von Natrium-hydrogenkarbonat oder Natron-lauge Pyridin, Benzoesäure und Formaldehyd⁵⁾.



Als Zwischenprodukt muß aber Phenylglyoxal (5a) angenommen werden, da, wie im zweiten Teil dieser Arbeit gezeigt wird, bei der Umsetzung von 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) mit ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) das gleiche Produkt entsteht, wie bei der Reaktion von 1a mit Phenylglyoxal (5a). Beide Reaktionen verlaufen unter Einwirkung von Natronlauge.

Bei der Umsetzung von ω, ω -Dibrom-acetophenon (3) mit Isochinolin ist dagegen die Bildung von Phenylglyoxal (5a) bevorzugt⁴⁾.

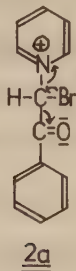


Im Gegensatz zu der Umsetzung mit Pyridin tritt die Säurespaltung, die Bildung von Benzoesäure, gegenüber der Spaltung

5) R. W. Rehberg, Diplomarbeit Universität Gießen 1963

zwischen Methin-Kohlenstoff und Stickstoff, der Bildung von Phenylglyoxal (5a), zurück.

Während die Behandlung des ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromids (2a) mit Alkali eine Hydrolyse, bei der ein nucleophiler Austausch des Broms gegen OH^- eintreten muß, zur Folge hat, ist auch die Ablösung des Broms als Kation möglich. Neben der elektronen-saugenden Carbonylgruppe greift zusätzlich der quartäre Stickstoff als stark elektropositive Komponente am gleichen C-Atom an. Dadurch wird die C-Br-Bindung auf ein Brom-Kation hin polarisiert.



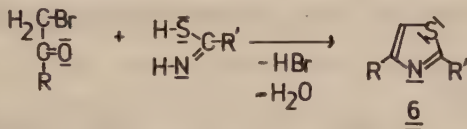
Aus diesem Grund wirkt das ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid oxydierend. So wird zum Beispiel aus neutraler Kaliumjodid-Lösung Jod ausgeschieden, und Sulfid-Ionen werden zu Sulfat-Ionen oxydiert⁵⁾.

Verständlicherweise eignet sich daher das ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a), wie R.W.Rehberg zeigte⁵⁾, als Bromierungsmittel. Es konnten acyclische und cyclische Ketone, Aldehyde und Ester bromiert werden. Auch Benzalacetone ließ sich unter Erhaltung der Doppelbindung bromieren.

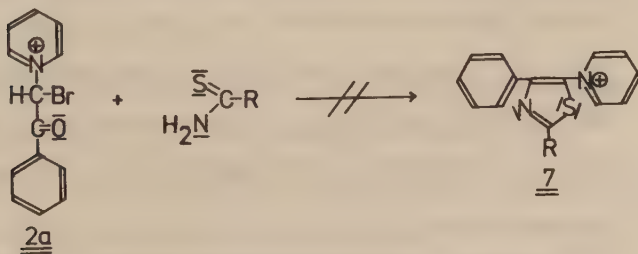
II. Kondensations-Reaktionen

a) Umsetzung mit Thioharnstoff

Zu den wichtigsten Ausgangsverbindungen zur Synthese von Heterocyclen zählen α -Halogen-ketone bzw. α -Halogen-aldehyde. So auch bei der Darstellung von Thiazolen (6) nach A. Hantzsch⁶⁾, bei der α -Halogen-carbonylverbindungen mit Thioamiden umgesetzt werden.



Analog sollte das ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) mit Thioamiden zu Thiazolyl-pyridiniumsalzen (7) umgesetzt werden. Es konnte jedoch in siedendem Äthanol weder mit aliphatischen Thioamiden, wie beispielsweise Thioacetamid, noch mit aromatischen Thioamiden, wie Thiobenzamid, eine Kondensation zu 7 erreicht werden.



6) A. Hantzsch, Liebigs Ann. Chem. 249, 1-53 (1888);

250, 257 (1889)

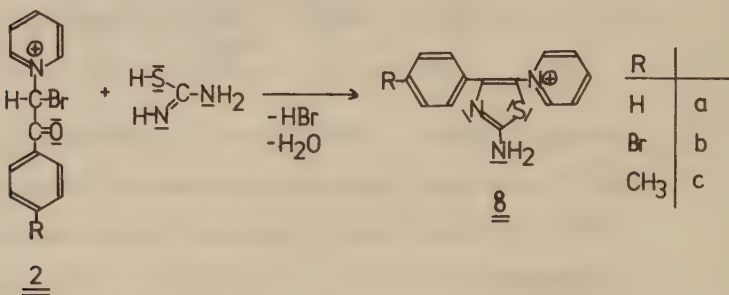
Statt der gewünschten Kondensation trat Reduktion des

ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromids (2a) zu 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) ein; als Oxydationsprodukt entstand

Schwefel. Auf die oxydierende Wirkung von 2a wurde bereits auf Seite 4 näher hingewiesen.

Demgegenüber erfolgt bei der Umsetzung von ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) mit Thioharnstoff eine nucleophile

80^x) Substitution des Broms zu dem Thiazolyl-pyridiniumsalz (8a)⁵⁾⁷⁾.



Das aus wäßrigem Äthanol isolierte 2-Amino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumbromid (8a) ist gelb, das aus wasserfreiem Äthanol

erhaltene Bromid-Hydrobromid von 8a dagegen farblos. Das

Salz 8a ist gegen Säuren sehr beständig. Oxydationsmittel wie halbverdünnte Salpetersäure zersetzen es aber. Man erhält

Pyridin und Benzoesäure. Im Sonnenlicht wird das gelbe Salz

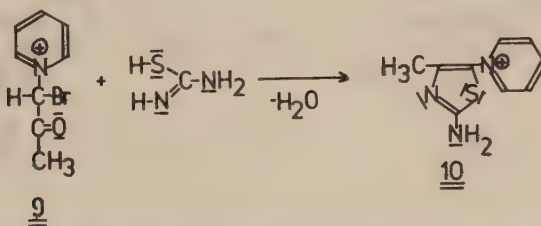
7) H. Timmler, unveröffentlichte Beobachtungen aus dem Jahr 1937

^x) Die auf dem linken Rand befindlichen Ziffern geben die Seiten im experimentellen Teil mit den jeweils zugehörigen Versuchsbeschreibungen an.

nach mehreren Tagen tiefrot, unter der UV-Lampe bereits nach einer halben Stunde. Beide Verbindungen besitzen den gleichen Schmelzpunkt und das gleiche IR-Spektrum. Durch Lösen der roten Form in Äthanol kann das gelbe Salz wieder zurückgewonnen werden. Diese Beobachtung verdient eine nähere Untersuchung.

Werden in para-Stellung des Phenyl-Kerns substituierte ω -Brom-phenacyl-pyridiniumsalze (2b, c) mit Thioharnstoff umgesetzt, erhält man die entsprechenden substituierten Thiazolyl-pyridiniumsalze 8b und 8c.

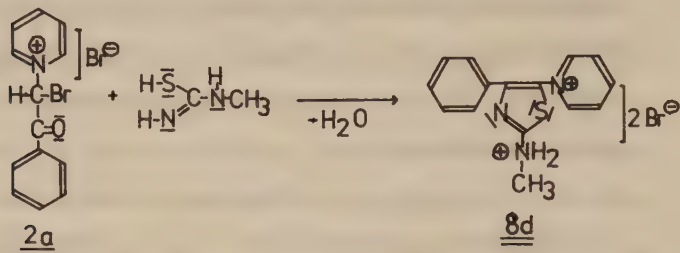
Auch das ω -Brom-acetonyl-pyridiniumbromid (9) führt zu dem analogen Salz, dem 2-Amino-4-methylthiazolyl-5-pyridiniumbromid (10).



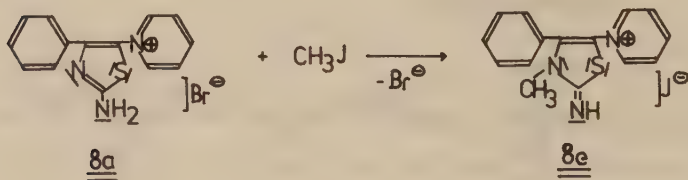
Allerdings entsteht hierbei sowohl in wäßrigem als auch in wasserfreiem Äthanol das weiße Hydrobromid von 10.

Setzt man statt Thioharnstoff monoalkylierte Thioharnstoffe mit ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) um, so werden in der Aminogruppe substituierte Salze erhalten. So führt die

81 Umsetzung mit N-Methyl-thioharnstoff zu 2-N-Methylamino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumbromid-hydrobromid (8d).

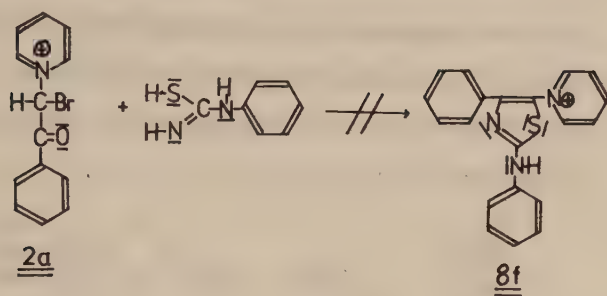


Auch das isomere 3-Methyl-2-imino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumsalz (8e) kann erhalten werden, indem man das 2-Amino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumbromid (8a) mit Methyljodid erhitzt⁷⁾.



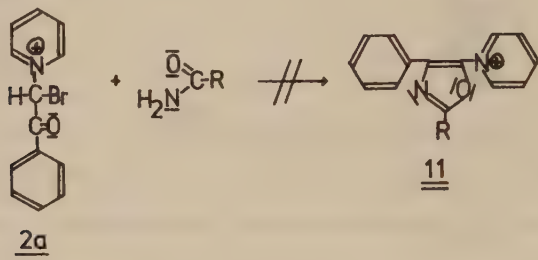
Läßt man dagegen dialkylierte oder mono- bzw. diarylierte Thioharnstoffe auf ω-Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) einwirken, dann tritt wiederum nur Reduktion von 2a zu 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) und Oxydation zu Schwefel ein (s. S. 6). Es entsteht kein aryliertes Thiazolyl-pyri-

diniumsalz vom Typ 8f.

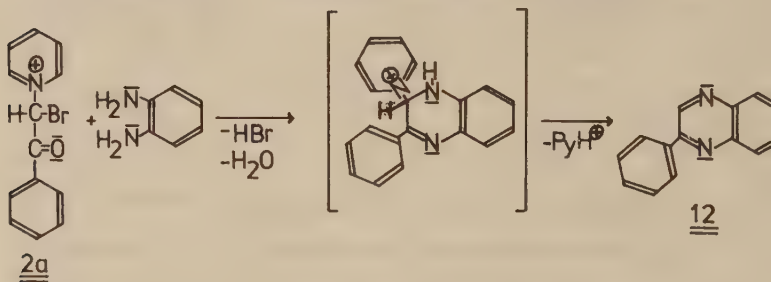


b) Einwirkung anderer Kondensationsmittel

Versuche, ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) mit Harnstoff oder Säureamiden zu den analogen Oxazolyl-pyridiniumsalzen (11) zu kondensieren, brachten keinen Erfolg. Auch hier wurde das Salz stets zu 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) reduziert (s.S. 4 u. 6).



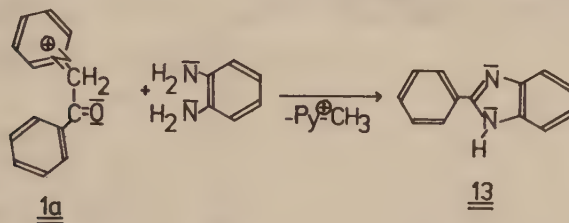
82 Mit o-Phenylendiamin wurde ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) dagegen zu 2-Phenyl-chinoxalin (12) kondensiert.



Das als Zwischenprodukt formulierte Pyridiniumsalz konnte nicht isoliert werden.

Bereits 1896 erhielt O. Hinsberg⁸⁾ 2-Phenyl-chinoxalin aus o-Phenylendiamin und ω -Bromacetophenon; die Schmelzpunkte sowie der Mischschmelzpunkt sind identisch.

Auch 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) reagiert mit o-Phenylendiamin. Hierbei entsteht aber unter Abspaltung von 1-Methyl-pyridiniumbromid 2-Phenyl-benzimidazol (13)⁹⁾.



Alle Versuche, eine Kondensation des ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromids (2a) mit Thiosemicarbazid zu erreichen, blieben erfolglos; es wurde nur 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) erhalten.

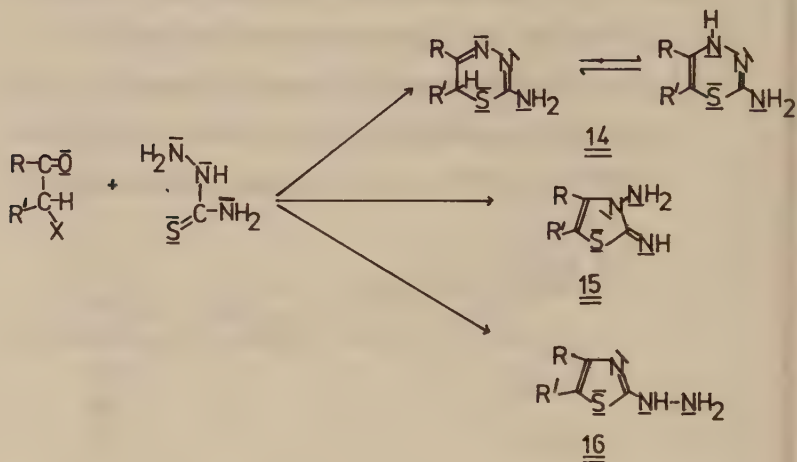
Dagegen entstehen aus α -Halogen-ketonen und Thiosemicarbazid je nach Art der Reaktionsbedingungen 2-Amino-1,3,4-thiadia-

8) O. Hinsberg, Liebigs Ann. Chem. 292, 246 (1896)

9) K. Osterheld, Diplomarbeit Universität Gießen 1961;

zitiert bei F. Kröhnke, Angew. Chem. 75, 193 (1963)

zine (14), 3-Amino-thiazolon-(2)-imide (15) und Thiazolyl-(2)-hydrazine (16)¹⁰⁾.

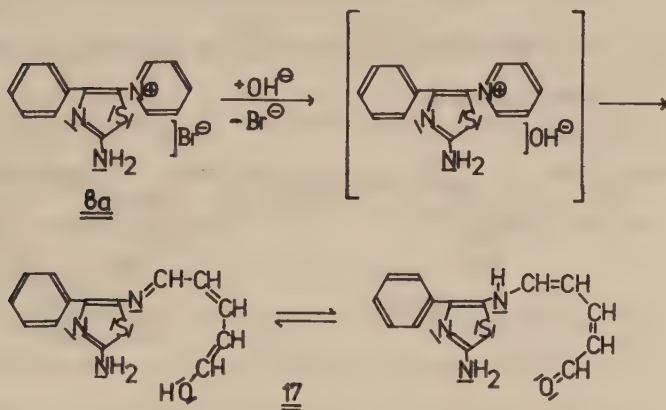


Ebenso brachten Umsetzungen mit Äthylendiamin, Formamid und Semicarbazid, die glatt mit α -Halogen-carbonylverbindungen reagieren, mit 2a keinen Erfolg.

10) H. Beyer, Z. Chem. 9, 361 (1969)

III. Verhalten der Thiazolyl-pyridiniumsalze gegen Basen

Versetzt man die wäßrige Lösung des 2-Amino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumbromids (8a) mit Natronlauge, dann wird die Lösung blutrot. Nach einiger Zeit entsteht ein schwarzbrauner Körper, dessen Analyse für die Ammoniumbase spricht, der sich aber mit Säuren nicht in das Salz zurückverwandeln läßt⁷⁾. Es muß eine Aufspaltung des Pyridiniumkerns durch die Base erfolgt sein zu 17.



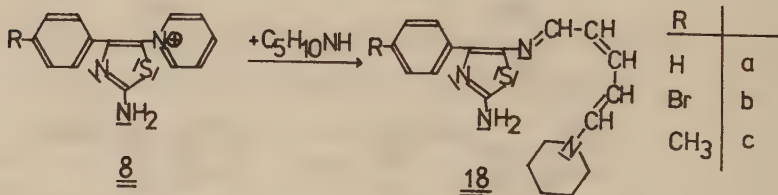
Diese Ringaufspaltung verläuft offensichtlich analog der Spaltung des 1-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridiniumsalzes nach Th. Zincke¹¹⁾ bzw. des 1-Cyan-pyridiniumsalzes nach

11) Th. Zincke u. Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 330, 361 (1904); 333, 296 (1904); 338, 107 (1905); 341, 365 (1905); und spätere Arbeiten

W. König¹²⁾.

Allerdings bleibt der Angriff der Base nicht auf den Pyridinium-kern in 8a beschränkt. Auch der Thiazolring wird teilweise angegriffen, da in der Mutterlauge neben Pyridin Benzoesäure zu finden ist.

Läßt man statt Natronlauge Piperidin auf die Thiazolylpyridiniumsalze (8) einwirken, erhält man tiefrote Verbindungen. Auch hierbei erfolgt eine Aufspaltung des Pyridinium-kerns. Es entsteht ein Glutacondialdehyd-Derivat, aus 8a das 1-Piperidino-5-(2-amino-4-phenyl-thiazolyl)-iminopen-
tadien-(1,3) (18a).



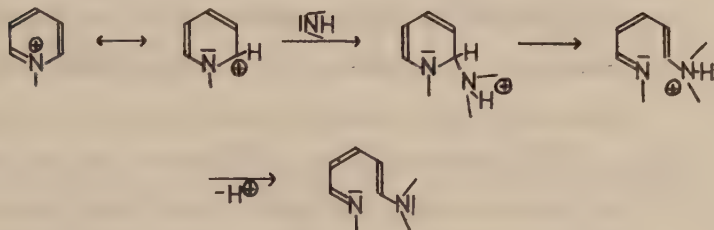
Die bei der Einwirkung von Natronlauge auf 8a isolierten Zersetzungsprodukte wie Benzoesäure und Pyridin wurden hierbei nicht erhalten.

Der Mechanismus der Reaktion muß wie folgt angenommen werden: Zunächst greift die Base, Piperidin oder OH⁻, in α -Stel-

12) W. König, J. prakt. Chem. (2), 69, 105, 134 (1904),

70, 19 (1904) und spätere Arbeiten

lung am Pyridinium-kern an. Dadurch entsteht ein Elektronen-sog des im Falle des Piperidins intermediär gebildeten Ammoniumions, der die Ringaufspaltung zur Folge hat. Durch Verlust eines Protons entsteht dann das Glutacondialdehyd-Derivat 18 (s. S. 14).



Ringaufspaltungen mit Piperidin erhielten bereits F.Kröhnke und I.Vogt¹³⁾, sowie später H.Ahlbrecht¹⁴⁾, der den Mechanismus eingehend untersucht hat, bei ihren Untersuchungen über 1-Stilbyl- und 1-Styryl-pyridiniumsalze.

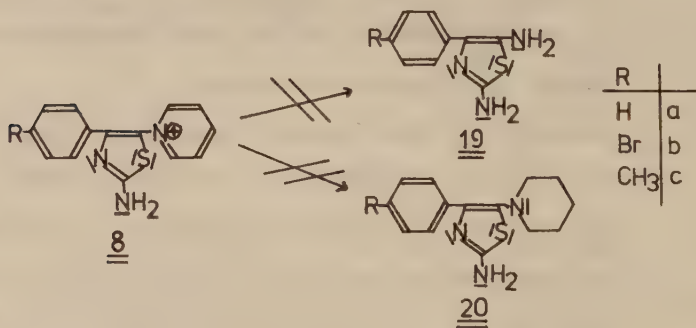
Während bei der Einwirkung von Piperidin auf 1-Stilbyl-pyridiniumsalze unter Abspaltung des Glutaconrestes Stilbylamine erhalten werden konnten, erfolgte bei der Umsetzung von 1-Styryl-pyridiniumsalzen eine Substitution des Glutaconrestes durch das Amin zu den entsprechenden Styrylaminen. Zum Beispiel erhielten F.Kröhnke und I.Vogt mit überschüs-

13) F.Kröhnke u. I.Vogt, Liebigs Ann.Chem. 589, 26 (1954);
589, 52 (1954)

14) H.Ahlbrecht, Liebigs Ann.Chem. 701, 126 (1967)

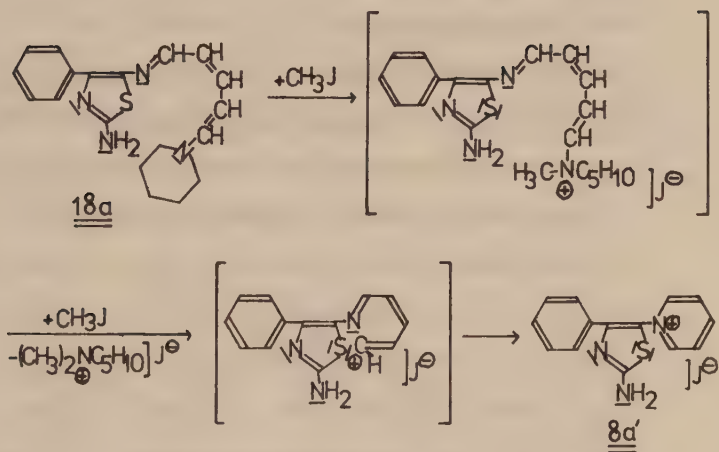
sigem, heißem Piperidin 1-Styrylpiperidine¹³⁾. Das Endprodukt wird aber in beiden Fällen über das dem Aufspaltungsprodukt der Thiazolyl-pyridiniumsalze 18 entsprechenden Glutacondialdehyd-Derivat erhalten.

Im Unterschied zu den beiden genannten Umsetzungen konnte aus den Thiazolyl-pyridiniumsalzen 8 weder ein Diaminthiazol (19) (entsprechend den 1-Stilbyl-pyridiniumsalzen), noch ein 2-Amino-5-piperidino-thiazol (20) (entsprechend den 1-Styryl-pyridiniumsalzen) erhalten werden. Bei allen gewählten Reaktionsbedingungen, sowohl in der Kälte als auch bei höheren Temperaturen, entstand stets das Glutacondialdehyd-Derivat 18.



Ein Konstitutionsbeweis für die Struktur des Aufspaltungsproduktes 18a wurde erreicht durch Einwirkung von Methyl-

jodid auf 18a in Acetonitril.



Unter Abspaltung des Piperidins als N,N-Dimethyl-piperidiniumjodid erhielt ich das 2-Amino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumsalz 8a als Jodid zurück.

Die analoge Ringschlußreaktion mit Methyljodid erhielt bereits H. Ahlbrecht¹⁴⁾ bei den Glutacondialdehyd-Derivaten der 1-Stilbyl- und 1-Styryl-pyridiniumsalze.

IV. Umsetzung von Phenylglyoxal mit 1-Phenacyl-pyridi-
niumsalzen

a) Dihydro-indolizine

Bereits 1938 setzte W. Heffe¹⁵⁾ ω -Brom-phenacyl-pyridini-
umbromid (2a) mit 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) unter
Einwirkung von 10n-NaOH um. Er erhielt eine tiefrote Ver-
bindung, der er aber keine Struktur zuordnen konnte.

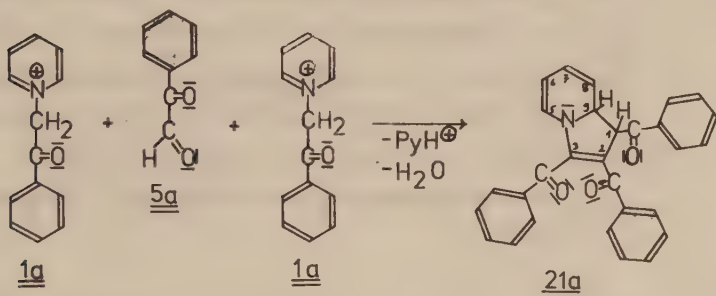
Zu dem gleichen Produkt gelangt man, wenn zu einer alkali-
schen Lösung von 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) bromie-
rende Stoffe wie Bromal, Tetrabrommethan oder ω , ω -Di-
bromacetophenon gegeben werden, die einen Teil des Ausgangs-
salzes 1a zu ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) um-
setzen¹⁵⁾.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird das Salz 2a durch
Natronlauge zu Pyridin, Benzoesäure und Formaldehyd zersetzt.
Bei der Entstehung der tiefroten Verbindung muß aber zunächst
eine Hydrolyse zu Phenylglyoxal (5a) eintreten, da auch bei der
Umsetzung von Phenylglyoxal (5a)¹⁶⁾ selbst mit 1-Phenacyl-
pyridiniumbromid (1a) und 10n-NaOH dieselbe tiefrote Ver-
bindung entsteht. Außerdem ist dann eine Steigerung der Aus-
beute um etwa 40 Prozent zu erreichen, wenn gleich anfangs
Phenylglyoxal (5a) eingesetzt wird.

15) W. Heffe, Dissertation Universität Berlin 1938

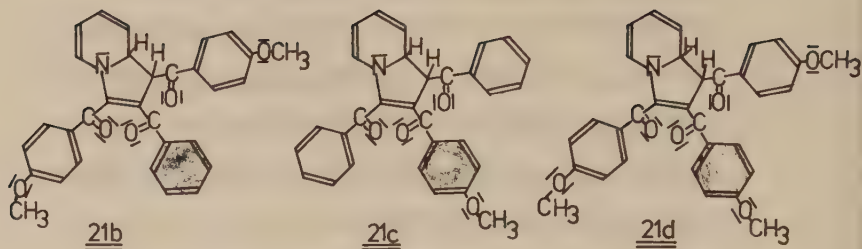
16) Das Phenylglyoxal wurde als Hydrat umgesetzt.

84 Es ließ sich jetzt zeigen, daß diese Verbindung, die in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich ist, die Struktur eines 1,2,3-Tribenzoyl-1,9-dihydro-indolizins (21a) besitzt. Die Bildung dieses Dihydro-indolizins (21a) muß durch die Reaktion von zwei Molen Salz (1a) mit einem Mol Phenylglyoxal (5a), das aber im Überschuß eingesetzt werden muß, um die beste Ausbeute zu erreichen, zustande kommen.



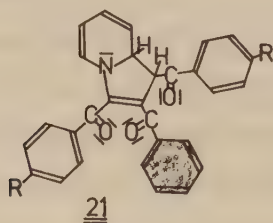
(Der schraffierte Kern stammt jeweils aus dem Phenylglyoxal!)

Das bei der Reaktion sich ergebende Molverhältnis 2:1 wird durch die Umsetzung von p-substituierten 1-Phenacyl-pyridiniumsalzen mit p-substituierten Phenylglyoxalen bestätigt. Durch geeignete Kombination können etwa die folgenden drei substituierten Tribenzoyl-dihydro-indolizine 21b, c, d erhalten werden (s. nächste Seite).



- 85 21b 1,3-Di-p-methoxybenzoyl-2-benzoyl-1,9-dihydro-indolizin
 aus p-Methoxyphenacyl-pyridiniumbromid u. Phenylglyoxal
- 86 21c 1,3-Dibenzoyl-2-p-methoxybenzoyl-1,9-dihydro-indolizin
 aus 1-Phenacyl-pyridiniumbromid u. p-Methoxyphenylglyoxal
- 87 21d 1,2,3-Tri-p-methoxybenzoyl-1,9-dihydro-indolizin
 aus p-Methoxyphenacyl-pyridiniumbromid u. p-Methoxyphenylglyoxal

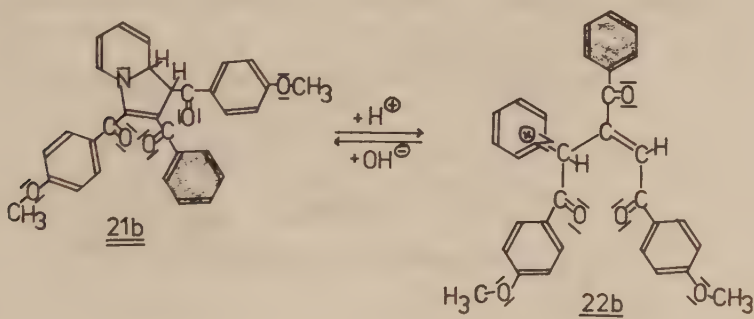
87 Ferner konnten noch die folgenden Derivate 21e-h erhalten
 88
 89 werden,
 90



	e	f	g	h
R	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-Br	-NO ₂

dagegen kein Derivat aus p-Bromphenylglyoxal.

Da alle erhaltenen Dihydro-indolizine (21) sehr schwer löslich sind, konnte kein Lösungsmittel gefunden werden, das eine direkte Kernresonanz-Aufnahme ermöglichte. Aus diesem Grund mußten alle NMR-Spektren in Trifluoressigsäure aufgenommen werden. Mit Säuren wird allerdings das Dihydro-indolizinsystem aufgehoben. Es entsteht ein offenkettiges Pyridiniumsalz, zum Beispiel 22b aus 21b.



Das Kernresonanz-Spektrum (Abb. 1) des Salzes 22b zeigt neben den beiden Signalen der Methoxy-Gruppen bei 4 ppm die Signale der beiden α -Protonen sowie das des γ -Protons des Pyridinium-kerns bei 9,1 bzw. 8,8 ppm. Außerdem erkennt man aus der Abbildung 2, bei der Deutero-trifluoressigsäure als Lösungsmittel verwendet worden ist, daß das Methin-Proton dem Signal im Bereich der Aromaten (8,6-7 ppm) bei 8,4 ppm zuzuordnen ist¹⁷⁾.

Abbildung 1

NMR-Spektrum von 22b in CF_3COOH

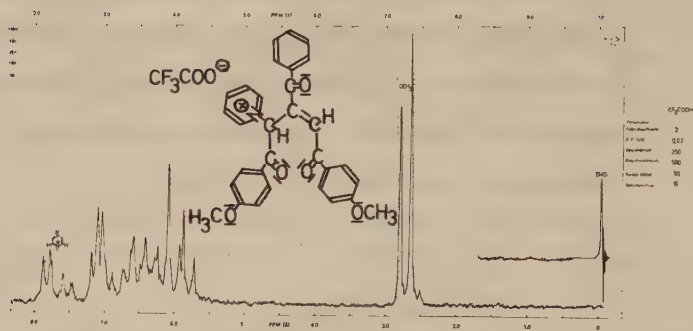
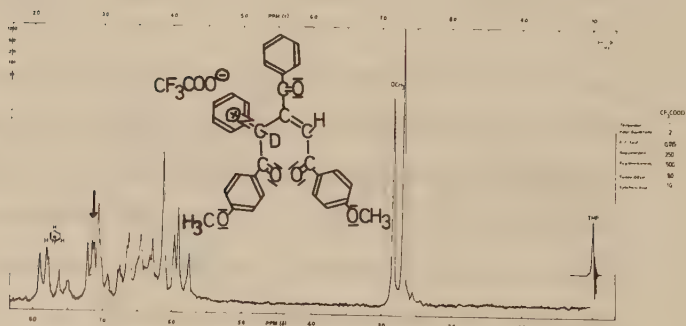


Abbildung 2

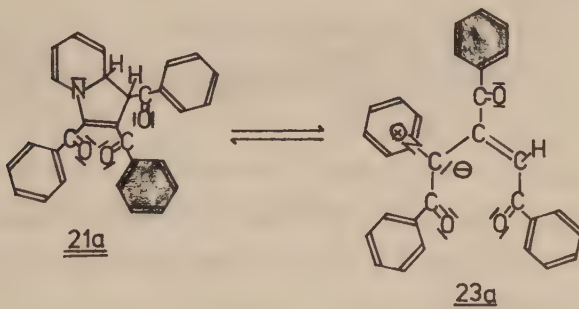
NMR-Spektrum von 22b in CF_3COOD



Werden die Lösungen der Salze (22) mit Lauge versetzt, so fallen die roten Dihydro-indolizine 21 wieder aus. Es besteht

also ein p_H -abhängiges Gleichgewicht zwischen dem Dihydro-indolizin 21 und dem offenkettigen Pyridiniumsalz 22.

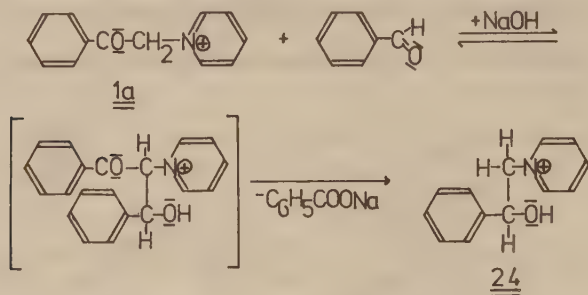
Ob auch zwischen dem Dihydro-indolizin (z.B. 21a) und einem dem Salz in seiner Struktur entsprechenden Betain (z.B. 23a) je nach Art des Lösungsmittels ein Gleichgewicht besteht, konnte nicht geklärt werden, da, wie bereits gesagt, die Löslichkeit für Kernresonanz-Untersuchungen zu gering ist. Auch UV-spektroskopische Untersuchungen konnten nicht zur Klärung beitragen.



-
- 17) Alle NMR-Spektren wurden mit einem Kernresonanz-Spektrometer Modell A 60 der Fa. Varian aufgenommen. Bei der Angabe von Kernresonanz-Daten habe ich mich durchgehend an folgende Regeln gehalten.
- Die Angaben der chemischen Verschiebung erfolgte in ppm (Tetramethylsilan = 0,00 ppm).
 - Bei Multipletts wurde nur der ungefähre Bandenbereich angeführt.
 - Es wurden stets gesättigte Lösungen der Substanzen zur Messung verwendet. Die Art des Lösungsmittels ist den Tabellen oder dem Text zu entnehmen.
 - Die Aufnahme-Temperatur lag im Bereich von 30-35°.

b) Zum Reaktionsmechanismus

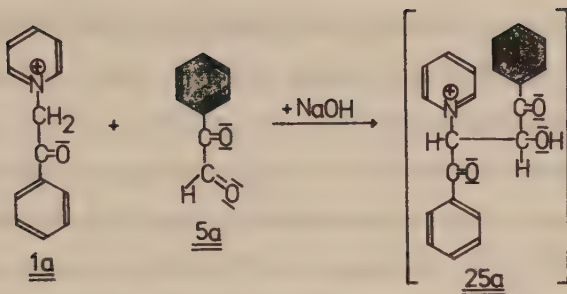
Bereits 1934 setzte F. Kröhnke¹⁸⁾ 1-Phenacyl-pyridinium-bromid (1a) mit Benzaldehyd unter Einwirkung von Natronlauge um. In einer der Aldoladdition vergleichbaren Reaktion entstanden unter Abspaltung des Benzoylrestes als Benzoesäure Pyridinium-äthanol (24).



Bei dieser Reaktion erhöht ein Überschuß an Benzaldehyd die Ausbeute, da es sich im ersten Schritt um eine Gleichgewichtsreaktion handelt.

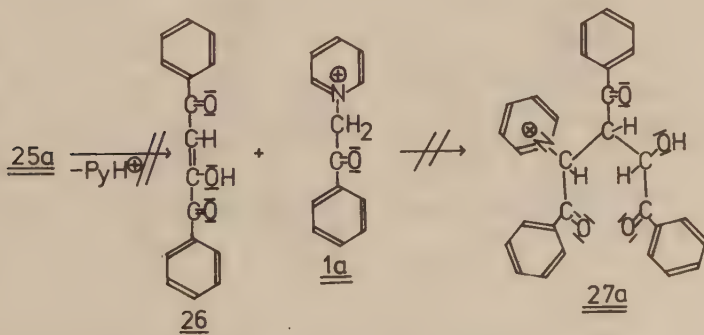
Der erste Schritt der Umsetzung mit Phenylglyoxal (5a) wird analog einer Pyridinium-äthanol-Bildung zu der Zwischenstufe 25a führen. Wie bereits erwähnt, muß auch hier ein Überschuß an Phenylglyoxal (5a) eingesetzt werden; die höchste Ausbeute wird erreicht, wenn auf ein Mol Salz zwei Mole Phenylglyoxal verwendet werden.

18) F. Kröhnke u. Mitarbeiter, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 656 (1934); 68, 1351 (1935); 72, 310 (1940); Chem. Ber. 84, 388, 399, 956 (1951); 85, 368, 376 (1952)



Im Gegensatz zu der Reaktion von 1a mit Benzaldehyd erfolgt aber keine Säurespaltung, vielmehr muß dieses Produkt bzw. ein weiteres Folgeprodukt mit einem weiteren Mol 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) zum Dihydro-indolizin 21a reagieren.

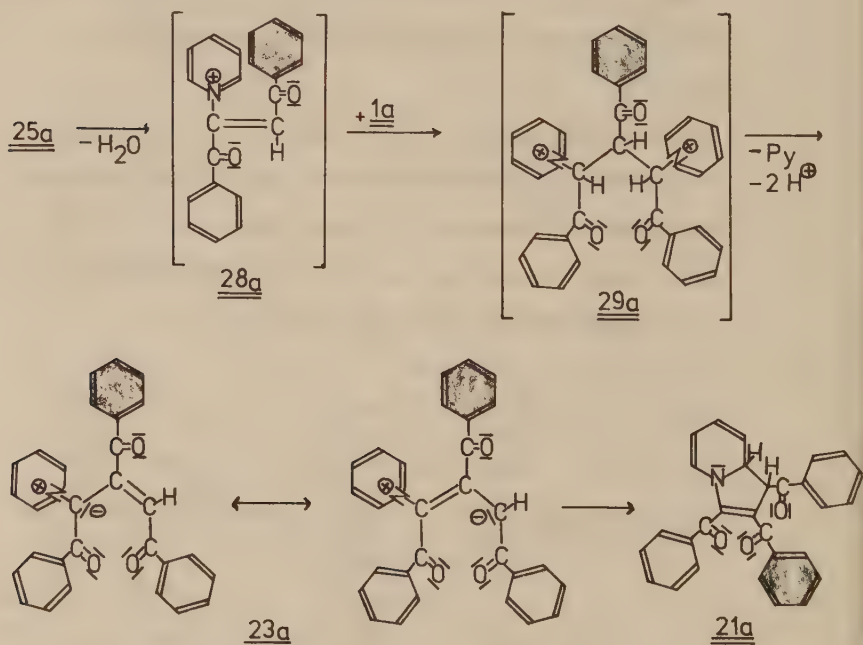
Da das Reaktionsgemisch Pyridin enthält, ist zu diskutieren, ob zunächst aus dem Zwischenprodukt 25a Pyridin abgespalten wird. Das so entstehende 1,4-Diphenyl-butantrion-1,3,4 (26) könnte dann in seiner Enolform in einer Michael-Addition mit dem zweiten Mol Salz 1a zu 27a reagieren.



Aus diesem Produkt könnte weiterhin durch Abspaltung von H_2O und HBr das Betain 23a (S. 23) entstehen, das zum Dihydro-indolizin 21a cyclisiert.

Dieser Reaktionsweg kann jedoch ausgeschlossen werden. Es gelang nicht, aus authentischem 1,4-Diphenyl-butantrion-1,3,4 (26)¹⁹⁾ durch Umsetzung mit 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) das Dihydro-indolizin 21a zu synthetisieren.

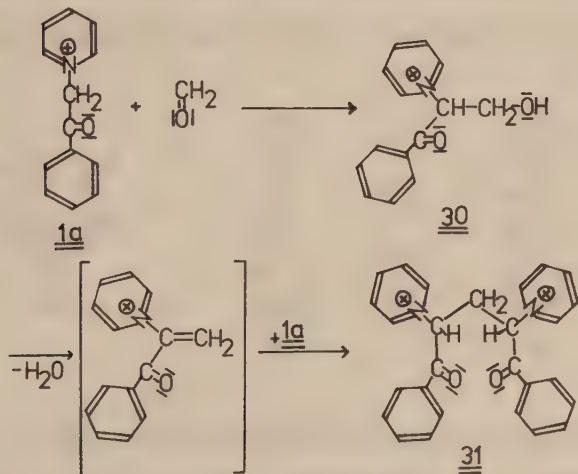
Aus diesem Grund kann eine Pyridin-Abspaltung aus dem Zwischenprodukt 25a ausgeschlossen werden. Auch eine nu-



19) J. B. Conant u. R. E. Lutz, J. Amer. chem. Soc. 47, 890 (1925)

cleophile Substitution der Hydroxyl-Gruppe in 25a durch das zweite Mol Salz 1a ist nicht anzunehmen. Vielmehr wird aus dem Zwischenprodukt 25a H_2O abgespalten zu dem Vinyl-pyridiniumsalz 28a, das dann in einer Michael-Addition mit dem zweiten Mol 1a zu einem Bis-pyridiniumsalz 29a reagiert. Erst dann wird Pyridin eliminiert und unter HBr-Abspaltung entsteht das Betain 23a, das zum Dihydro-indolizin 21a cyclisiert (s. S. 26).

Dieser Reaktionsweg ist vergleichbar mit der Umsetzung von 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) mit wäßriger Formaldehyd-Lösung in Eisessig/Piperidin. J. Curtze²⁰⁾ erhielt damit das Methylen-bis-(-phenacyl-pyridiniumperchlorat) (31).

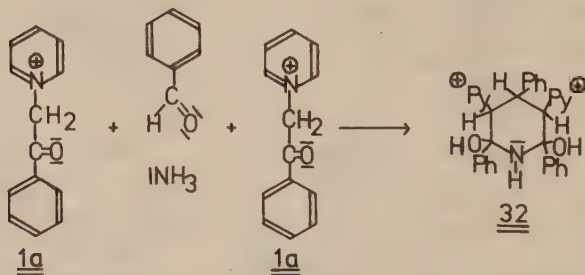


20) J. Curtze, Diplomarbeit Universität Gießen 1961; zitiert bei F. Kröhnke, Angew. Chem. 75, 188 (1963)

In diesem Fall konnte auch die als Zwischenprodukt auftretende Methylo-Verbindung 30 isoliert werden. Diese erwies sich als sehr reaktiv gegenüber dem 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a). Allerdings ist auch hier die Weiterreaktion über ein Vinyl-pyridiniumsalz anzunehmen.

Auch hier reagieren zwei Mole Salz mit einem Mol Aldehyd. Die Stabilität dieses Bis-pyridiniumsalzes 31 im Gegensatz zu dem vermutlichen Zwischenprodukt 29a (S. 26) beruht wahrscheinlich auf dem Fehlen des dritten Benzoylrestes. Dieser ermöglicht durch Abspaltung von Pyridin-hydrobromid die Ausbildung des konjugierten Doppelbindungssystems in 23a.

Auch Benzaldehyd reagiert unter geeigneten Versuchsbedingungen mit zwei Molen 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a).



Während mit Natronlauge Pyridinium-äthano- (24) entstehen, werden bei Verwendung von Ammoniak als Base eben-

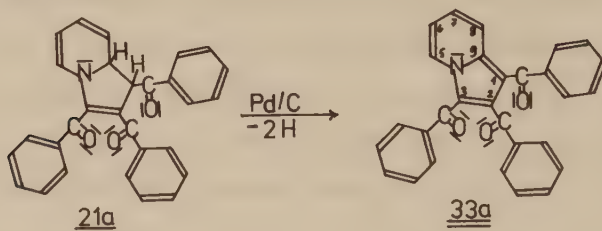
falls Bis-pyridiniumsalze (32) erhalten²¹⁾.

Eigene Versuche mit Formaldehyd, Benzaldehyd oder Glyoxal den Verbindungen vom Typ 21 entsprechende Dihydro-indolizine zu erhalten, schlugen fehl.

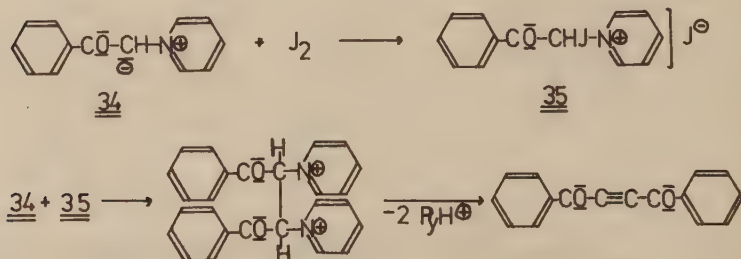
21) P. Wild, Teil der Dissertation Universität Gießen,
in Vorbereitung

c) Dehydrierung der Dihydro-indolizine

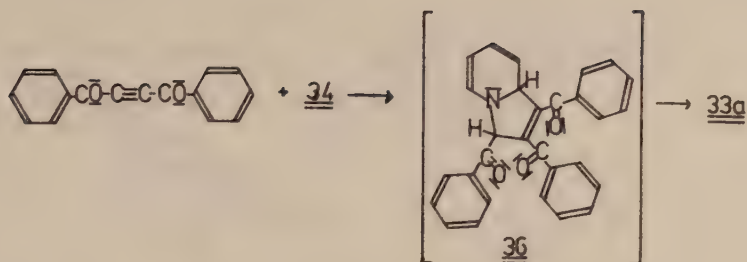
Der Beweis für das Vorliegen eines 1,2,3-Tribenzoyl-1,9-dihydro-indolizins (21a) konnte durch dessen Dehydrierung mit Palladium/Tierkohle in Toluol erbracht werden; es entstand in guter Ausbeute das gelbe 1,2,3-Tribenzoyl-indolizin 33a.



Dieses Indolizin ist bereits beschrieben: C.A.Henrick, E.Ritchie und W.C.Taylor²²⁾ erhielten es auf einem unabhängigen Weg, nämlich aus Pyridinium-phenacylid (34) und Jod in Dimethylacetamid.



22) C.A.Henrick, E.Ritchie u. W.C.Taylor, Austr. J. Chem. 20, 2472 (1967)



Die Autoren formulieren den Reaktionsmechanismus zunächst über ein dem ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) entsprechendes ω -Jod-phenacyl-pyridiniumjodid (35); die analoge Umsetzung von 34 mit Brom führte allerdings nicht zu dem Indolizin 33a. Als Vorstufe wird ferner ein mit 21a nicht identisches Dihydro-indolizin (36) angegeben, das aber nicht isoliert werden konnte.

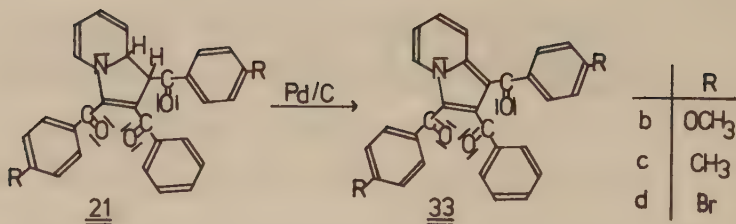
Die angegebenen Analysenwerte und die spektroskopischen Daten von 33a stimmen mit den von mir gefundenen Werten überein.

NMR-Spektrum: aufgenommen in CDCl_3 :

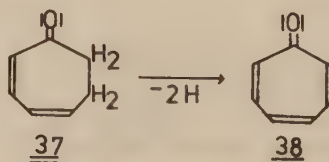
H^5 (d) 9,6 ppm , $J_{5,6}$ 7 Hz; H^8 (d) 8,0 ppm , $J_{7,8}$ 9 Hz;

$\text{H}^6 + \text{H}^7 + 15 \times \text{Ar-H}$ 7,6-6,9 ppm

92 Auch die folgenden Derivate von 21 konnten zu den entspre-
93 chenden Indolizinen (33b, c, d) dehydriert werden (s. S. 32).

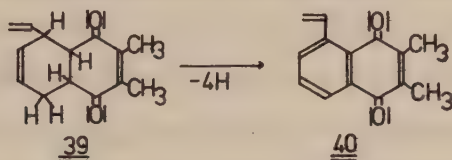


Ein weiterer Weg, das Dihydro-indolizin 21a in das Indolizin 33a zu überführen, besteht in einer Dehydrierung durch Luftsauerstoff in basischem Medium. Erhitzt man ein Gemisch, bestehend aus 21a, Piperidin und Äthanol, etwa 15 Minuten zum Sieden, so kristallisiert beim Abkühlen das Indolizin 33a aus. Die Ausbeute liegt aber unter der, die bei der Dehydrierung mit Palladium/Tierkohle erzielt werden kann. Solche Dehydrierungen im basischen Medium sind bereits bekannt. E. E. van Tamelen und G. T. Hildahl²³⁾ fanden, daß das Dihydro-tropon (37) in basisch-wässrigem Medium (p_H^{11-12}) mit Luftsauerstoff zum Tropon (38) dehydriert wird.

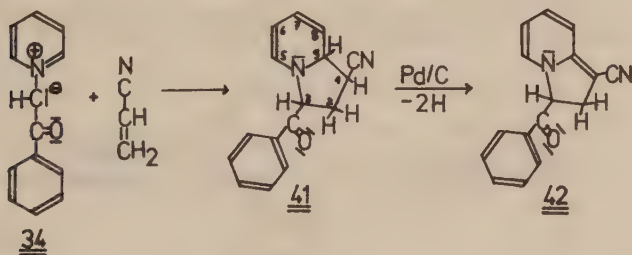


23) E. E. van Tamelen u. G. T. Hildahl, J. Amer. chem. Soc. 78, 4405 (1956)

Mit Luftsauerstoff läßt sich in alkalisch-alkoholischer Lösung aus 39 nach Untersuchungen von G. Manecke und Mitarbeitern²⁴⁾ unter anderem auch das Naphthochinon 40 erhalten.



Literatur-Recherchen über entsprechende Dihydro-indolizine waren nicht sehr ergiebig. J. Fröhlich²⁵⁾ erhielt durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Acrylnitril an Pyridinium-phenacylid (34) das Tetrahydro-indolizin 41, das sich mit Palladium/Tierkohle in das 2,3-Dihydro-indolizin 42 überführen ließ.



Die weitere Dehydrierung führt schließlich zum 1-Cyano-3-benzoyl-indolizin (44).

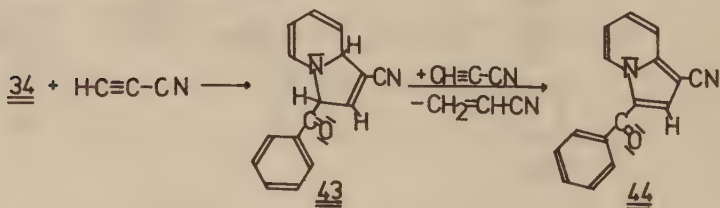
24) G. Manecke, G. Ramlow u. W. Storck, Chem. Ber. 100, 836 (1967)

25) J. Fröhlich u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 104, 1621 (1971)

Die Ausbeuten an 41 und 42 sind gering. Außerdem ließ sich das Produkt 42 nicht umkristallisieren und konnte auch nicht analysenrein erhalten werden; beständiger sind dagegen die 8-Cyan-Derivate²⁵⁾.

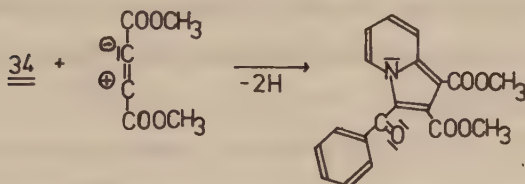
Bei der Reaktion $34 \rightarrow 41$ ist es erstmals gelungen, die bei der Cycloaddition von aktivierten C=C-Doppelbindungen bzw. C $\equiv$ C-Dreifachbindungen an Phenacylide des Pyridins bzw. des 3-Cyan-pyridins auftretenden Primäraddukte, in diesem Fall das Tetrahydro-indolizin (41), zu isolieren.

Das 1-Cyano-3-benzoyl-indolizin (44) erhielten 1970 auch T.Sasaki, K.Kanematsu und Y.Yukimoto²⁶⁾ und zwar aus Pyridinium-phenacylid (34) und Cyanacetylen. Auch diese Reaktion verläuft über ein sehr instabiles Dihydro-indolizin (43).



26) T.Sasaki, K.Kanematsu u. Y.Yukimoto, J. chem. Soc. (London) C , 481 (1970)

Zuvor wurden unter den gewählten Reaktionsbedingungen stets direkt die Indolizine erhalten; so auch bei der erstmals von V. Boekelheide und K. Fahrenholtz²⁷⁾ durchgeführten Cycloaddition von Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester an Pyridinium-phenacylid (34).



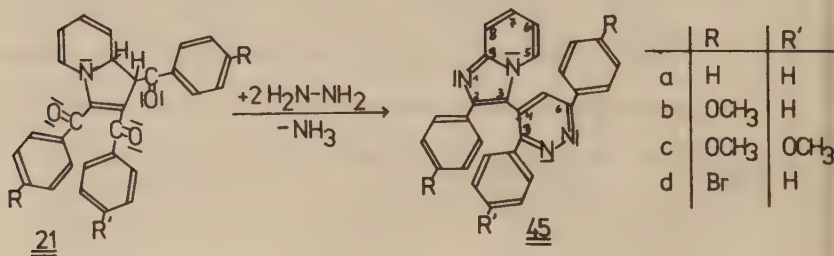
Die Darstellung von Indolizinen durch Anlagerung von aktivierten C≡C-Dreifachbindungen an Pyridinium-phenacylide wurde dann von C. A. Henrick und Mitarbeitern²²⁾ präparativ ausgeweitet, jedoch führten auch diese Arbeiten direkt zu den Indolizinen, ohne daß ein Vorprodukt, das heißt ein Dihydro-indolizin, isoliert werden konnte (s.S. 30).

27) V. Boekelheide u. K. Fahrenholtz, J. Amer. chem. Soc. 83,

d) Umsetzung der Dihydro-indolizine mit Hydrazin

Werden die Dihydro-indolizine (21) mit Hydrazin-hydrat in Äthanol zum Sieden erhitzt, so entstehen gelbe Verbindungen, die aber nicht mit den gelben Tribenzoyl-indolizinen (33) (S. 30) identisch sind. Sie enthalten keinen Sauerstoff (C=O) mehr; dies zeigen auch die IR-Spektren, die keine Carbonylbande aufweisen. Außerdem treten keine Amino- oder Iminobanden auf.

Auf Grund der analytischen und spektrographischen Daten sowie auf Grund des Molekulargewichtes²⁸⁾ kommt diesen Verbindungen die Struktur eines Imidazopyridins (45) zu.



Aus den NMR-Spektren der beiden in verschiedener Weise mit Methoxy-Gruppen substituierten Derivate 45b und 45c, die aus

28) Die Messung der Molekulargewichte erfolgte mit einem Dampfdruck-Osmometer der Fa. Knauer Berlin.

Als Vergleichssubstanz diente Phenanthren.

den Dihydro-indolizinen 21b und andererseits 21d (S. 20) erhalten wurden, geht hervor, daß alle drei (subst.) Phenylkerne im Molekül verblieben sind. Die Signale der beiden Methoxy-Gruppen des Produktes 45b liegen bei 4 ppm und 3,8 ppm. Da das Signal der dritten Methoxy-Gruppe von 45c ebenfalls bei 3,8 ppm liegt, können diese den Methoxy-Gruppen des Pyridazin-Teiles des Moleküls zugeordnet werden, während das Signal bei 4 ppm dem Substituenten des in 2-Stellung am Imidazopyridin sitzenden Phenylkerns entspricht.

Einen Vergleich der chemischen Verschiebung der Verbindung 45a mit der des unsubstituierten Imidazopyridins 46²⁹⁾ gibt Tabelle 1 wieder. Als Lösungsmittel wurde in beiden Fällen Deuteriochloroform verwendet.



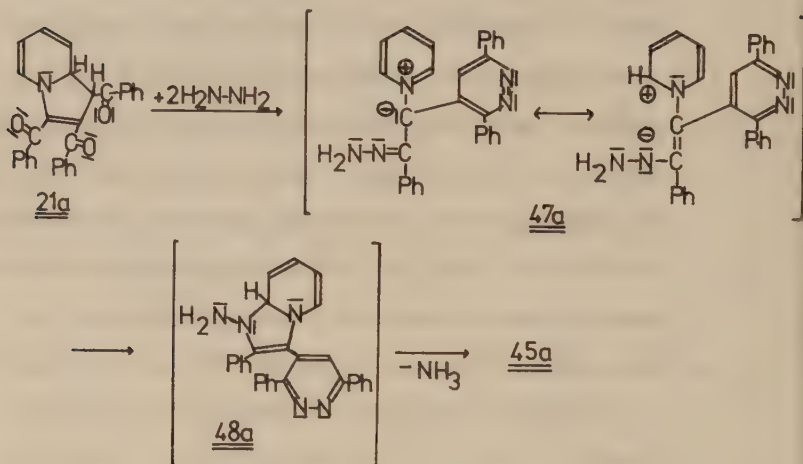
Tabelle 1

	H ⁵	H ⁶	H ⁷	H ⁸
<u>46</u>	8,1 (d)	6,7 (t)	7,1 (t)	7,6 (d)
<u>45a</u>	8,3 (d)	6,8 (t)	liegen zusammen mit den 16 arom. Protonen bei 7,1 - 8,1	

Es zeigt sich, daß die chemischen Verschiebungen der Protonen H⁵ und H⁶ gut übereinstimmen.

29) J. P. Paolini u. R. K. Robins, J. heterocycl. Chem. Vol. II, 53, (1965)

Für die Entstehung der Imidazopyridine des Typs 45 ist folgender Weg anzunehmen :

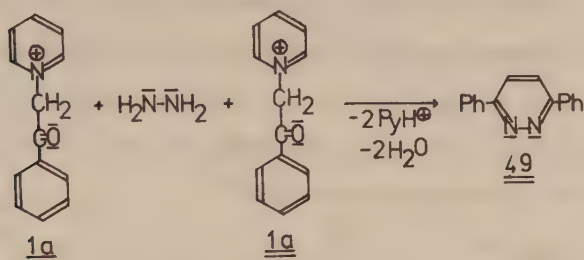


Durch den Angriff des Hydrazins wird das Dihydro-indolizin-System aufgehoben, und es entsteht das Zwischenprodukt 47a. Der nucleophile Stickstoff greift dann den Pyridiniumkern in α -Stellung an, und unter Abspaltung von Ammoniak aus 48a entsteht das Imidazopyridin 45a.

Demgegenüber erhielt U. Habermalz³⁰⁾ bei Raumtemperatur aus 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) und Hydrazin-hydrat

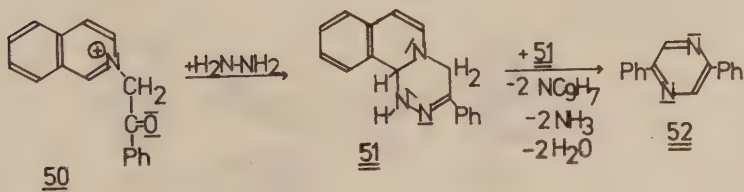
30) U. Habermalz, Dissertation Universität Gießen 1968

in alkoholischer Lösung 3,6-Diphenyl-pyridazin (49).



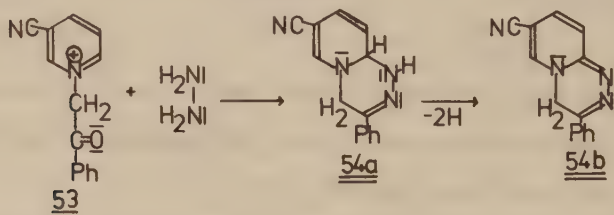
Auf den Reaktionsmechanismus, bei dem zweimal Pyridinhydrobromid abgespalten wird, soll nicht näher eingegangen werden (s. dazu Zitat 30).

Wird statt 1a das 2-Phenacyl-isochinoliniumbromid (50) mit Hydrazin-hydrat umgesetzt, so entsteht 2,5-Diphenyl-pyrazin (52). Bei dieser Reaktion, die von K. Osterheld³¹⁾ beschrieben worden ist und dann von U. Habermalz³⁰⁾ näher untersucht wurde, wird zunächst das Addukt 51 gebildet und aus zwei Molen davon, ebenfalls unter Abspaltung von Ammoniak, das Endprodukt.

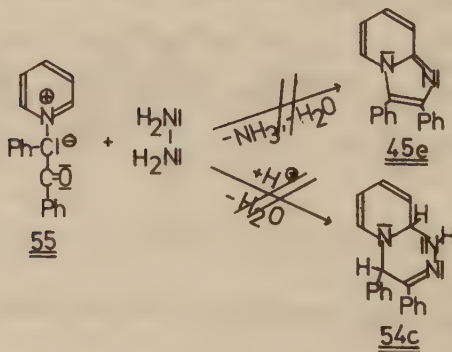


31) K. Osterheld, Dissertation Universität Gießen 1963

Auch 1-Phenacyl-3-cyan-pyridiniumbromid (53) reagiert mit Hydrazin-hydrat³⁰⁾³¹⁾. Im Gegensatz zu den vorher angeführten Reaktionen erfolgt hierbei aber weder eine Abspaltung von 3-Cyan-pyridin noch von Ammoniak. Durch den Angriff des Hydrazins in 6-Stellung am Pyridinium-kern entsteht ein Tetrahydro-pyrido-triazin (54a)³⁰⁾.

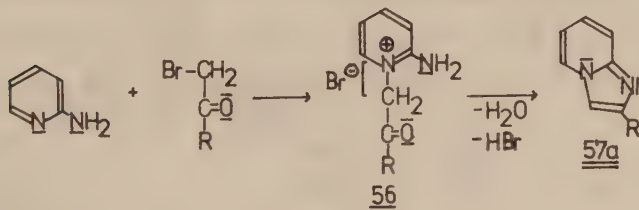


Dieses Produkt kann mit Kaliumpermanganat in Acetonitril zu dem Dihydro-pyrido-triazin (54b) dehydriert werden³⁰⁾. Eigene Versuche, aus Desyl-pyridiniumbromid oder dessen Betain (55) und Hydrazin-hydrat ein Imidazopyridin (45e) oder ein Tetrahydro-pyrido-triazin (54c) darzustellen, schlugen fehl.

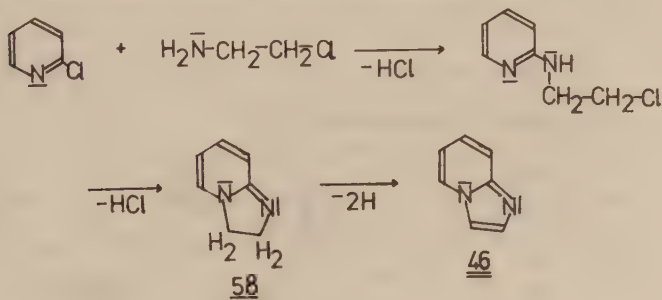


e) Übersicht über die Synthesen von Imidazopyridinen

Zu Synthesen von Imidazopyridinen werden in der Regel α -substituierte Pyridine eingesetzt. A. E. Tschitschibabin³²⁾ setzte α -Amino-pyridin mit α -Halogen-ketonen um und erhielt über ein α -Amino-pyridiniumsalz (56) das Imidazopyridin 57a.



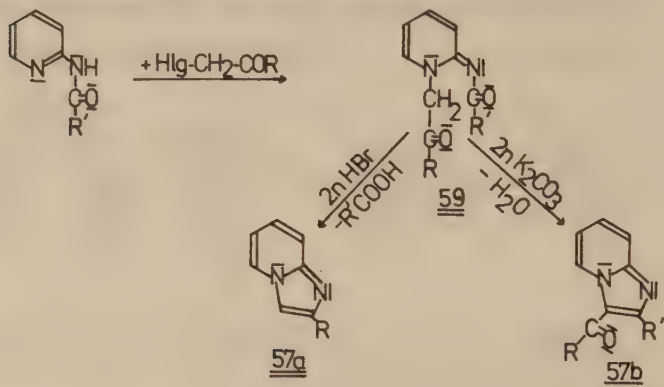
Ein weiterer Weg, der von O. Bremer³³⁾ durchgeführt worden ist, geht von α -Chlor-pyridin aus, das mit β -Chlor-äthylamin umgesetzt wird. Das entstehende α -Amino-pyridin-Derivat wird zu dem 2,3-Dihydro-imidazopyridin (58) cyclisiert und dann zum Imidazopyridin (46) dehydriert.



32) A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1168, 2092 (1924)

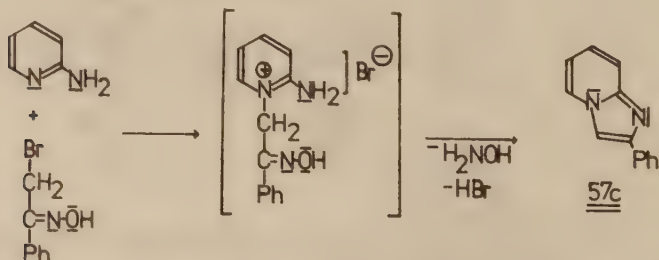
33) O. Bremer, Liebigs Ann. Chem. 521, 286 (1936)

F. Kröhnke, K. Schilling und B. Kickhöfen³⁴⁾ gehen von α -Acyl-amino-pyridin aus, das mit α -Halogen-ketonen umgesetzt wird. Das isolierbare Zwischenprodukt 59 kann dann auf zwei Wegen cyclisiert werden; mit 2n-Bromwasserstoffsäure entsteht das Imidazopyridin 57a, mit verd. Alkalien das Derivat 57b.



Auch die Umsetzung der α -Acylamino-pyridine mit substituierten Benzylbromiden führt zu Imidazopyridinen³⁵⁾.

Eine letzte Synthese-Möglichkeit, die hier angeführt werden soll, besteht in der Umsetzung von α -Amino-pyridin mit ω -Bromacetophenon-oxim unter Abspaltung von Hydroxylamin zu 2-Phenyl-imidazopyridin (57c)³⁰⁾.

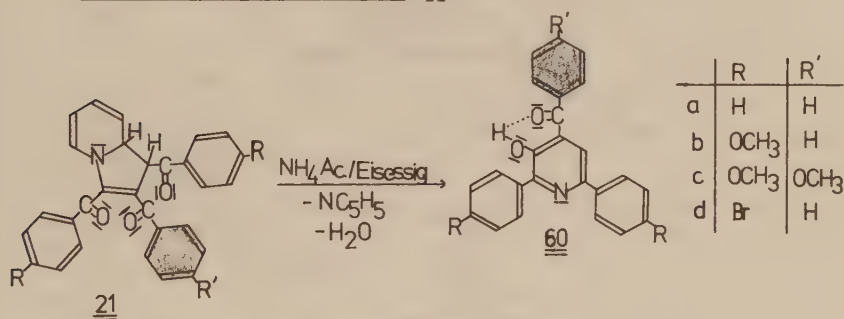


34) F. Kröhnke, K. Schilling u. B. Kickhöfen, Chem. Ber. 88, 1093 (1955)

35) F. Kröhnke u. B. Kickhöfen, Chem. Ber. 88, 1103 (1955)

f) Umsetzung der Dihydro-indolizine mit Ammoniumacetat/
Eisessig

Beim Erhitzen der Dihydro-indolizine (21) (s. S. 18) in einem Gemisch von Ammoniumacetat/Eisessig zum Sieden entstehen gelbe, kristalline Verbindungen, allerdings in nicht sehr guten Ausbeuten. Analysenergebnisse, sowie Kernresonanz- und Infrarot-Spektren³⁶⁾ zeigen, daß es sich dabei um 2,6-Di-
phenyl-4-benzoyl-pyridinole-3 (60) handelt.



In alkoholischer Lösung erhält man eine tiefrote Eisen(III)-chloridreaktion.

Das IR-Spektrum der Verbindung 60a zeigt bei 1625 cm^{-1} eine Bande, die der Carbonylgruppe zuzuordnen ist. Die Verschiebung zu niedrigeren Frequenzen kommt durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung mit der Hydroxyl-Gruppe

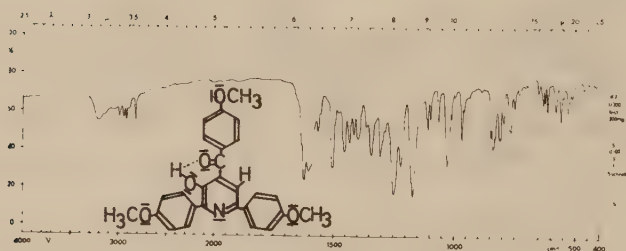
36) Alle IR-Spektren wurden mit dem Gitterspektrophotometer Modell 225 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Gemessen wurde in Kaliumbromid oder Kaliumjodid.

zustande. Die OH-Valenzschwingungsbande tritt bei 3100 cm^{-1} auf. Diese Bande ist stark verbreitert und liegt unter den Banden der C=C-H-Schwingungen.

Deutlich zu erkennen ist dagegen die phenolische Hydroxyl-Bande im IR-Spektrum der Verbindung 60c (Abb. 3). Sie liegt dort bei 3200 cm^{-1} , während die CO-Valenzschwingungsbande wieder bei 1625 cm^{-1} auftritt.

Abbildung 3

IR-Spektrum von 60c

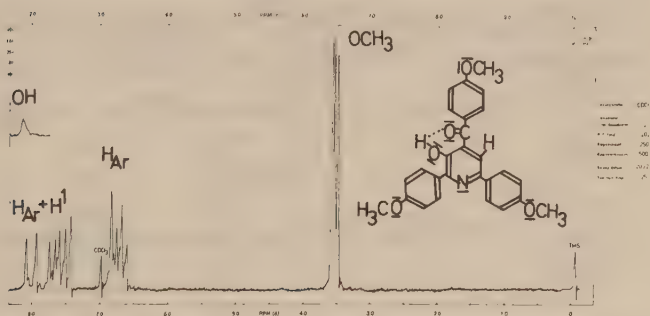


Das NMR-Spektrum der Verbindung 60c (Abb. 4, S. 45) zeigt bei 3,8 - 4 ppm die drei Signale der Methoxy-Gruppen, während das Spektrum von 60b an gleicher Stelle nur zwei Signale aufweist. Die 12 aromatischen Protonen der drei Phenylkerne sowie das Proton des Pyridin-kerns treten von 6,9 - 8,5 ppm auf. Alle Derivate zeigen außerdem das Signal eines Protons

bei 11,9 ppm. Dieses kann mit Deutero-methanol ausgetauscht werden und muß dem Hydroxyl-Proton zugeordnet werden.

Abbildung 4

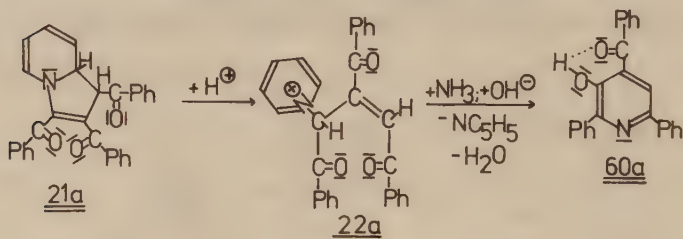
NMR-Spektrum von 60c in CDCl_3



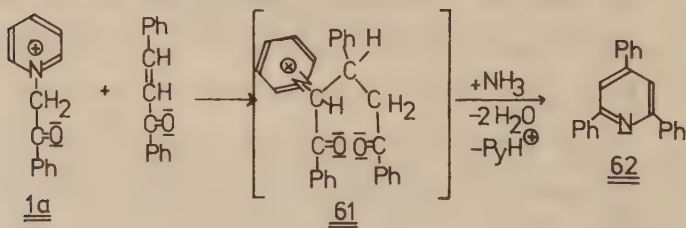
Die Bildung der Pyridinol-3-Derivate 60 kann wie folgt erklärt werden. Das Reaktionsmedium Ammoniumacetat/Eisessig, das in den letzten zwanzig Jahren mit Erfolg zur Synthese von N-Heterocyclen benutzt worden ist³⁷⁾, ist ein katalytisch wirksames Gemisch. In ihm liegen gleichzeitig NH_4^+ , CH_3COOH , CH_3COO^- , NH_3 und H^+ vor. Das System kann daher als Protonen-Donator und Protonen-Acceptor wirken.

37) M. Weiß, J. Amer. chem. Soc. 74, 200 (1952), dort weitere Literaturangaben; ebenda 74, 5193 (1952)

Der erste Schritt wird durch Ringöffnung die Bildung des Salzes 22a aus dem Dihydro-indolizin 21a sein. Da das Gemisch auch als Ammoniak-Reservoir wirkt, erfolgt dann Cyclisierung und ein Austausch des Pyridinium-kerns gegen die Hydroxyl-Gruppe zum Pyridinol-3-Derivat 60a.



In einer dem Übergang 22a $\rightarrow$ 60a vergleichbaren Reaktion erhielt W. Zecher³⁸⁾ aus 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) und α - β -ungesättigten Ketonen in Ammoniumacetat/Eisessig substituierte Pyridine.

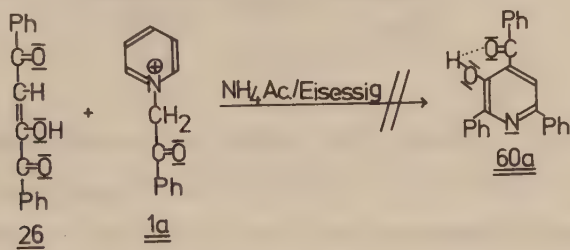


38) W. Zecher, Dissertation Universität Gießen 1960

W. Zecher u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 94, 690 (1961)

Die Bildung des Pyridin-Derivates 62 erfolgt über das hier nicht isolierbare Michael-Addukt 61, das dem Salz 22a in seiner Struktur ähnlich ist. Daraus wird durch Cyclisierung mit Ammoniak unter Abspaltung von Pyridin-hydrobromid das Endprodukt 62 erhalten.

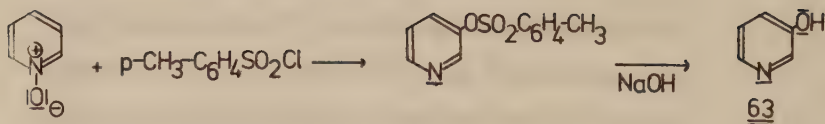
Versuche, das Pyridinol-3-Derivat 60a durch Michael-Addition von 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) an 1,4-Diphenylbutantrion-1,3,4 bzw. dessen Enol (26) in Ammoniumacetat/Eisessig zu synthetisieren, blieben erfolglos.



Das unsubstituierte Pyridinol-3 (63) wurde erstmals von O. Fischer und E. Renouf³⁹⁾ durch Kalischmelze von Pyridinsulfonsäure dargestellt. Eine verbesserte Methode fanden 1949 M. Murakami und E. Matsumura⁴⁰⁾, indem sie Pyridin-1-oxid mit p-Toluolsulfochlorid umsetzten. (s. S. 48).

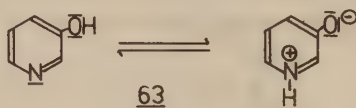
39) O. Fischer u. E. Renouf, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 764, 1896 (1884)

40) M. Murakami u. E. Matsumura, J. chem. Soc. Japan 70, 393 (1949); C. A. 45, 4698e (1951)



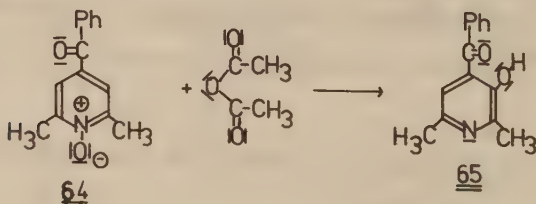
Spätere Untersuchungen von D. E. Metzler und E. E. Snell⁴¹⁾

ergaben, daß das Pyridinol-3 (63) und seine Derivate je nach Art des Lösungsmittels teilweise als Zwitterionen vorliegen.



Die so erkennbare hohe Acidität des Hydroxyl-Protons macht sich auch in seiner chemischen Verschiebung bis zu 11,6 ppm im NMR-Spektrum der Derivate 60 (s. Abb. 4) bemerkbar.

Ein den Derivaten 60 vergleichbares Produkt 65 erhielt T. Kato⁴²⁾ durch Umsetzung von 4-Benzoyl-lutidin-1-oxid (64) mit Acetanhydrid.



41) D. E. Metzler u. E. E. Snell, J. Amer. chem. Soc. 77, 2431 (1955)

42) T. Kato, J. Pharm. Soc. Japan 75, 1228 (1955); C. A. 50, 8664c, i (1956)

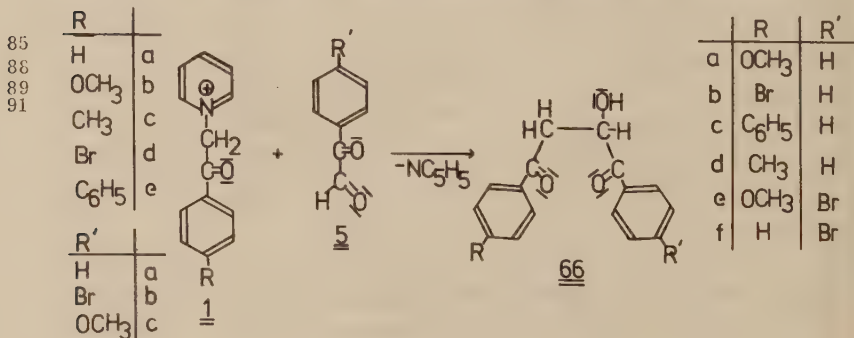
Dieses Produkt ist allerdings im Gegensatz zu den Deriva-
ten 60 farblos. Die Ursache der bathochromen Verschiebung
ist in den unterschiedlichen Substituenten zu suchen, da
eine weitere Farbvertiefung auftritt, wenn die Phenyl-kerne
in para-Stellung substituiert sind.

V. Darstellung von 1,2-Dibenzoyl-äthanolen

Wird bei der Darstellung der Dihydro-indolizine (21) (s. S. 15) die Mutterlauge 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann scheidet sich ein weiteres Produkt ab. Dieses ist im Gegensatz zu den tiefroten Dihydro-indolizinen (21) farblos. In kürzerer Zeit und in besseren Ausbeuten erhält man diese Verbindungen, wenn statt 10n-NaOH N,N-Di-iso-propyl-äthylamin (Hünigbase) verwendet wird. Auch Triäthylamin oder konz. Ammoniaklösung führen zu den farblosen Produkten, nicht aber zu den Dihydro-indolizinen (21).

Wird p-Brom-phenylglyoxal (5b) mit 1-Phenacyl-pyridinium-salzen (1) umgesetzt, so entsteht in jedem Fall, auch bei Verwendung von 10n-NaOH, das entsprechende p-brom-substituierte Derivat (s. S. 20), aber kein Dihydro-indolizin.

Die Analysenergebnisse - alle Derivate enthalten keinen Stickstoff - und die IR- und NMR-Spektren zeigen, daß diese Verbindungen die Struktur von 1,2-Dibenzoyl-äthanolen (66) besitzen.



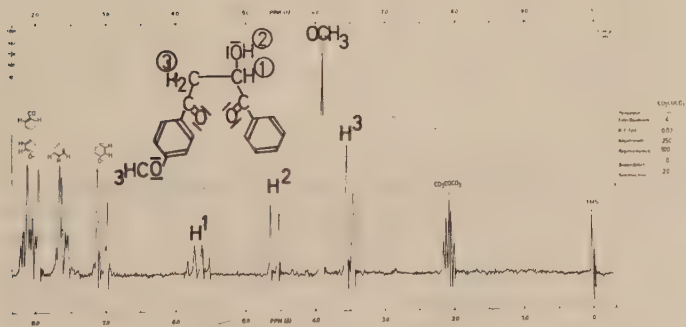
Die Infrarot-Spektren weisen als charakteristische Banden bei 1680 cm^{-1} die Carbonyl- und bei 3400 cm^{-1} die Hydroxyl-Banden auf.

Eine eindeutige Aussage über die Struktur geben die Kernresonanz-Aufnahmen.

Das Spektrum der Verbindung 66a (Abb. 5) zeigt bei 3,9 ppm das Signal der Methoxy-Gruppe und bei 7-8,3 ppm die Multipletts der 9 aromatischen Protonen. Außerdem treten noch zwei Dubletts und ein Dublett von Triplets auf, die zusammen 4 Protonen entsprechen.

Abbildung 5

NMR-Spektrum von 66a in Aceton- d_6



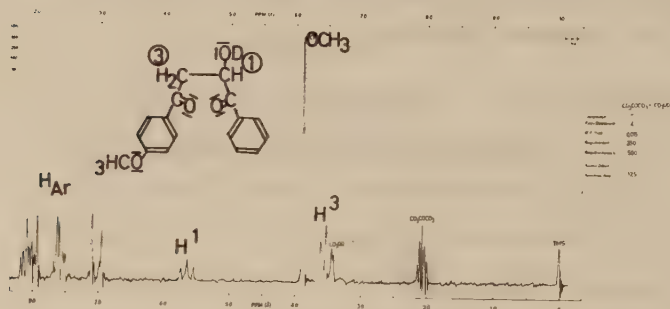
Das Dublett bei 3,5 ppm entspricht den beiden Methylen-Protonen (H^3). Diese koppeln mit dem Methin-Proton (H^1) mit

einer Kopplungskonstante von 5 Hz. Das Signal von H^1 bei 5,7 ppm, ein Dublett von Triplets, läßt außerdem die Kopplungskonstante von 6,5 Hz erkennen, die sich aus dem Dublett des Hydroxyl-Protons (H^2) bei 4,6 ppm ergibt.

Das Spektrum wird vereinfacht durch Austausch des Hydroxyl-Protons (H^2) mit Deuteromethanol (Abb. 6).

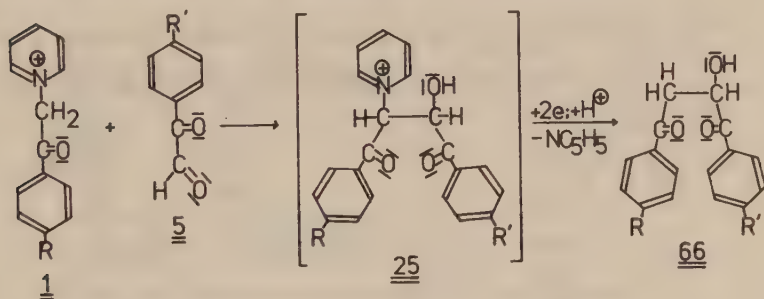
Abbildung 6

NMR-Spektrum von 66a in Aceton- d_6 + Methanol- d_4



Da dann das Signal für das Hydroxyl-Proton (H^2) entfällt, koppeln nur noch die Methylen-Protonen (H^3) mit dem Methin-Proton (H^1) mit einer Kopplungskonstante von 5 Hz. Während die Protonen H^3 wiederum als Dublett auftreten bei 3,5 ppm, findet man jetzt bei 5,7 ppm für das Proton H^1 ein Triplett.

Der Mechanismus dieser Reaktion, die Bildung der Dibenzoyl-äthanoile (66), wird im ersten Schritt der gleiche sein, der auch bei der Bildung der Dihydro-indolizine (21) auftritt (s. S. 24), nämlich die Entstehung des Pyridinium-äthanoils 25. Während aber zur Synthese der Dihydro-indolizine (21) ein weiteres Mol 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1) reagiert, muß zur Bildung der Dibenzoyl-äthanoile (66) das Pyridin aus dem Pyridinium-äthanol (25) reduktiv abgespalten werden.



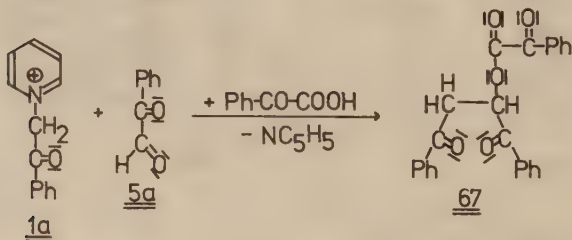
(R und R' s. S. 50)

Als Reduktionsmittel bietet sich das Phenylglyoxal (5a) selbst an. Bereits 1887 stellte H.v.Pechmann⁴³⁾ fest, daß Phenylglyoxal zwar nicht Fehlingsche-Lösung, aber leicht ammoniakalische Silbernitrat-Lösung reduziert; ebenso wird Silberoxid in Gegenwart von Natronlauge oder Kalilauge durch Phenylglyoxal (5a)

43) H.v.Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2904 (1887)

reduziert⁴⁴⁾. Das Phenylglyoxal (5a) wird dabei zu Benzoesäure und Kohlendioxid und je nach den Versuchsbedingungen auch zu Phenylglyoxylsäure oxydiert.

Daß das Phenylglyoxal (5a) auch bei der Bildung der Dibenzoyl-äthanole (66) als Reduktionsmittel auftritt, zeigen einmal das Auftreten von Benzoesäure in der Mutterlauge, zum
84 anderen das Auftreten des Phenylglyoxylsäure-esters des Dibenzoyl-äthanols (67), der im Gegensatz zu den vorherigen Reaktionen bei der Umsetzung von unsubstituiertem 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) mit Phenylglyoxal (5a) entsteht.

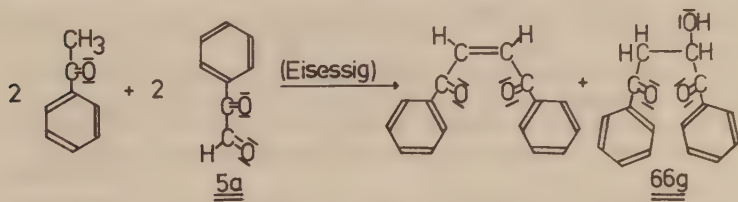


Die verschieden substituierten Phenylglyoxale (5) zeigen ein unterschiedliches Verhalten. Während Phenylglyoxal (5a) selbst, wie erwähnt, mit 1 sowohl Dihydro-indolizine (21) als auch Dibenzoyl-äthanole (66) bildet, wurden mit p-Brom-phenylglyoxal (5b) nur Dibenzoyl-äthanole (66), mit p-Methoxy-phenylglyoxal (5c) dagegen nur Dihydro-indolizine (21c; 21d)

44) W. L. Evans, Am. chem. J. 35, 118, 133 (1906)

erhalten. Die drei verschiedenen Phenylglyoxale besitzen also unterschiedliche reduzierende Eigenschaften.

Die Darstellung der Dibenzoyl-äthanole (66) ist noch auf einem zweiten Weg möglich. Bereits 1938 erhielten C. Weygand und W. Lanzendorf⁴⁵⁾ bei ihren Untersuchungen über Synthesen von Dibenzoyl-äthylenen aus Phenylglyoxal (5a) und Acetophenon in Eisessig neben Dibenzoyl-äthylen dessen Hydrat, das Dibenzoyl-äthanol (66g).

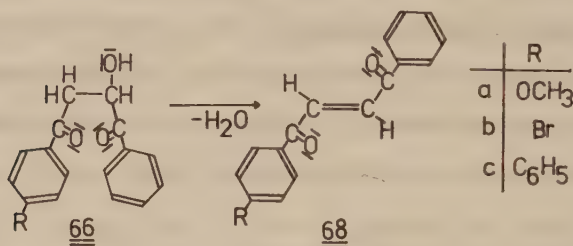


86 Nach der gleichen Methode konnte ich auch das Derivat 66a (s. S. 50) aus p-Methoxy-acetophenon und Phenylglyoxal (5a) darstellen. Die nach den beiden verschiedenen Methoden erhaltenen Produkte sind analytisch und IR- und NMR-spektroskopisch völlig identisch.

Zu erwähnen ist, daß alle Dibenzoyl-äthanole (66), ebenso wie auch bereits Benzoyl-carbinol, ammoniakalische Silbernitrat-Lösung reduzieren, nicht aber der Ester 67.

45) C. Weygand u. W. Lanzendorf, J. prakt. Chem. 151, 204 (1938)

Werden die Dibenzoyl-äthanol (66) mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol zum Sieden erhitzt, so entstehen, wie ich fand, unter Eliminierung von Wasser substituierte Dibenzoyl-äthylene (68).



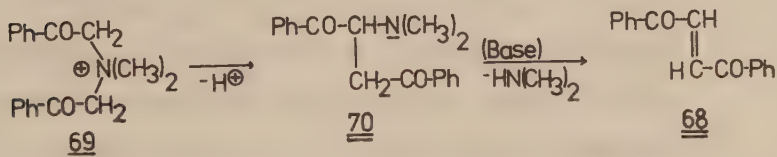
Allerdings bietet der Weg 66-68 keine präparativen Vorteile, denn es stehen für die Darstellung von Dibenzoyl-äthylenen (68) bereits mehrere Synthesen zur Verfügung. J. Smedley⁴⁶⁾ stellte 1909 aus Phenylglyoxal (5a) und Acetophenon in Acetanhydrid Dibenzoyl-äthylen her. Diese Reaktion wurde dann von C. Weygand und W. Lanzendorf⁴⁵⁾ näher untersucht. Sie stellten fest, daß als Hauptprodukt bei dieser Reaktion der Essigsäure-ester des Dibenzoyl-äthanol (66g) entsteht, der durch Erhitzen auf 200° in das Dibenzoyl-äthylen übergeht. Die leichte Veresterung dieses sekundären Alkohols (66g) ist ja auch von mir beobachtet worden.

46) J. Smedley, J. chem. Soc. (London) 95, 219 (1909)

Ferner entsteht Dibenzoyl-äthylen aus ω -Brom-acetophenon, wenn man es mit wäßriger-alkoholischer Kalilauge behandelt⁴⁷⁾.

Ein weiteres Verfahren stammt von A.H.Cook, J.Downer und B.Hornung⁴⁸⁾, die Pyridinium-phenacylid bei 150° und 0,001 Torr sublimierten und so Dibenzoyl-äthylen erhielten.

Eine einfache und sehr ergiebige Synthese für Dibenzoyl-äthylene (68) gaben F.Kröhnke und W.Heffe bekannt⁴⁹⁾. Durch Stevens'sche Umlagerung von Diphenacyl-ammoniumsalzen (69) erhielten sie Diphenacyl-äthylamine (70). Diese sind die Amino-Derivate der Dibenzoyl-äthanole (66) und lassen sich durch Eliminierung des sekundären Amins in Dibenzoyl-äthylene überführen.



Werden die Dibenzoyl-äthanole (66) in Äthanol mit Hydrazin-hydrat zum Sieden erhitzt, dann entstehen in guten

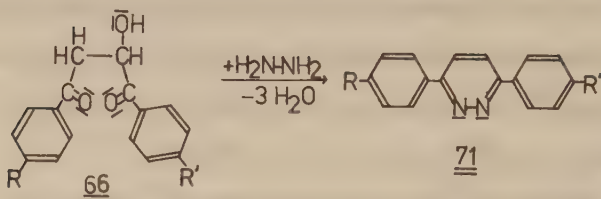
47) Bogolovskii, J. allg. Chem. (russ.) 14, 993 (1944)

48) A.H.Cook, J.Downer u. B.Hornung, J. chem. Soc. (London) 503, (1941)

49) F.Kröhnke u. W.Heffe, Chem. Ber. 89, 822 (1956)

97 Ausbeuten 3, 6-Diphenyl-pyridazine (71).

98



	R	R'
a	OCH ₃	H
b	Br	H
c	OCH ₃	Br

97 Auch aus dem Ester 67 (s. S. 54) konnte mit Hydrazin-hydrat das in diesem Fall unsubstituierte 3, 6-Diphenyl-pyridazin erhalten werden. Aus beiden Befunden ergibt sich ein weiterer Beweis für die Struktur der Dibenzoyl-äthanol (66).

Das 3, 6-Diphenyl-pyridazin wurde bereits 1903 von C. Paal und E. Denks⁵⁰⁾ aus Dibenzoyl-äthan und Hydrazin synthetisiert. Ein Jahr zuvor hatten C. Paal und H. Schultze⁵¹⁾ es aus Dibenzoyl-chloräthan, das durch Addition von Chlorwasserstoff an Dibenzoyl-äthylen erhalten worden ist, mit Hydrazin dargestellt.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, daß W. Heffe⁵²⁾ 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) glatt an Dibenzoyl-äthylen addieren konnte.

50) C. Paal u. E. Denks, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 495 (1903)

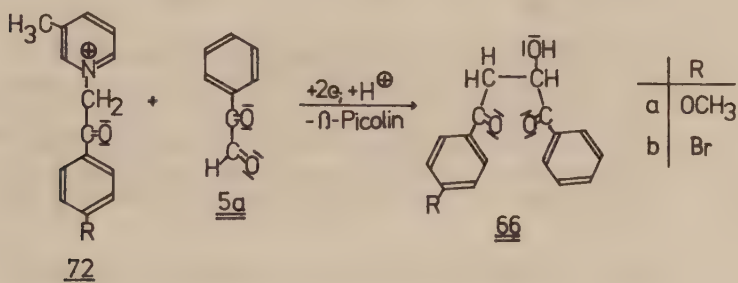
51) C. Paal u. H. Schultze, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 168, 171 (1902)

52) W. Heffe, Privatmitteilung

VI. Reaktionen von Phenylglyoxal mit 1-Phenacyl-picolini- um-salzen

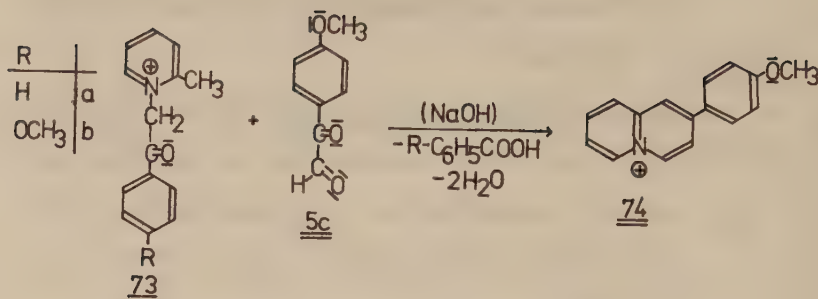
Werden 1-Phenacyl-β-picoliniumsalze (72) mit Phenylglyoxal (5a) in Äthanol unter Einwirkung von 10n-Natronlauge umgesetzt, entstehen ebenfalls die Dibenzoyl-äthanol (66), jedoch nicht die entsprechenden Dihydro-indolizine (21).

85
90



Die reduktive Abspaltung des β-Picolins aus dem wiederum zunächst zu formulierenden β-Picolinium-äthanol ist gegenüber der Reaktion des β-Picolinium-äthanols mit einem zweiten Mol Salz, die ein Dihydro-indolizin entstehen ließe, bevorzugt.

98 Läßt man dagegen 1-Phenacyl-α-picoliniumbromid (73a) mit p-Methoxy-phenylglyoxal (5c) unter den gleichen Versuchsbedingungen reagieren, dann entsteht das 3-p-Methoxyphenyl-dehydro-chinoliziniumsalz (74), das als stark fluoreszierendes Perchlorat isoliert wurde. Bei dieser Reaktion reagieren also ein Mol Salz und ein Mol p-Methoxy-phenylglyoxal miteinander.



Der Benzoylrest wird als Benzoessäure abgespalten, denn bei Verwendung von p-Methoxy-phenacyl- α -picoliniumbromid (73b) entsteht das gleiche Produkt, wie bei der Umsetzung von 73a.

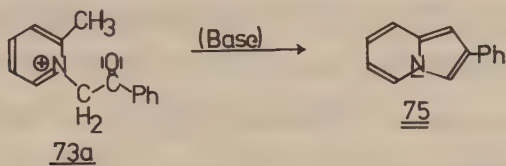
Das 3-Phenyl-dehydro-chinoliziniumperchlorat wurde 1958 aus α -Picolyl-lithium und Phenacyl-acetaldehyd synthetisiert⁵³⁾. Drei Jahre später erhielten dann O. Westphal, K. Jann und W. Heffe⁵⁴⁾ 2,3-disubstituierte Dehydro-chinoliziniumsalze aus 1-Phenacyl- α -picoliniumbromid mit verschiedenen 1,2-Diketonen unter Einwirkung von Dibutyl-amin. Der Weg 73 + 5c $\rightarrow$ 74 ist also ein Spezialfall dieser Reaktion.

Hier, wie auch bei der Reaktion mit p-Methoxy-phenylglyoxal (5c), muß der Ketoaldehyd bzw. das 1,2-Diketon im Überschuß

53) A. Richards u. T. S. Stevens, J. chem. Soc. (London) III, 3067 (1958)

54) O. Westphal, K. Jann u. W. Heffe, Arch. Pharmaz. 294, 37 (1961)

eingesetzt werden, da, wie lange bekannt ist, das 1-Phenacyl- α -picoliniumbromid (73a) im alkalischen Milieu in 2-Phenyl-indolizin (75) übergeht⁵⁵).



Die Umsetzung von 1-Phenacyl-3-cyan-pyridiniumbromid (53) mit Phenylglyoxal (5a) brachte dagegen keinen Erfolg. Die Methylenaktivität des Salzes ist zu gering, um einen Angriff auf die Carbonylgruppe zu ermöglichen (s. auch S. 62).

55) A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1607 (1927)

VII. Das Verhalten von Phenylglyoxal zu weiteren N-Phenacyl-
cyclimoniumsalzen

Weitere Untersuchungen sollten zeigen, ob auch andere N-Phenacyl-cyclimoniumsalze analoge Reaktionen eingehen wie die 1-Phenacyl-pyridiniumsalze.

Alle Versuche, 1-Phenacyl-chinoliniumsalze oder 2-Phenacyl-isochinoliniumsalze zur Reaktion zu bringen, ergaben jedoch keinen Erfolg. Es entstanden stets die entsprechenden Betaine bzw. deren Dimere⁵⁶⁾. Diese Tatsache wird auch durch die Untersuchungen von F.Kröhnke⁵⁷⁾ bestätigt, der auch keine Chinolinium- bzw. Isochinolinium-äthanoole aus Benzaldehyden und diesen Salzen erhalten konnte.

Aus einer Reihe weiterer Experimente weiß man, daß bei Cyclimoniumsalzen die Fähigkeit der entsprechenden Betaine, nucleophil eine Carbonyl-Gruppe anzugreifen oder eine Michael-Addition einzugehen, in der Reihenfolge:

Pyridin > Isochinolin > Chinolin > 3-Cyanpyridin
sinkt⁵⁸⁾⁵⁹⁾.

Während demnach von rechts nach links die CH-Acidität der

56) H.Ahlbrecht, J.Fröhlich, U.Habermalz u. F.Kröhnke,

Tetrahedron Letters (London) 1967, 3649

57) F.Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1351 (1937)

58) W.Zecher, s. Zitat 38) S. 46

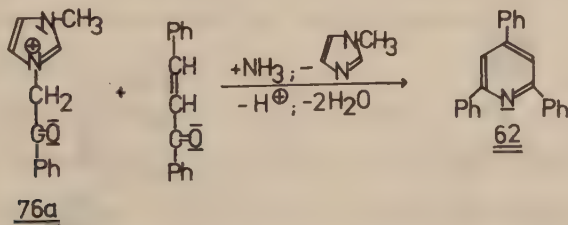
59) P.Schiller, Dissertation Universität Gießen 1965

Salze abnimmt, steigt die Methylenaktivität, d.h. die Basizität und nucleophile Wirksamkeit ihrer Betaine.

Auch Versuche mit 3-Phenacyl-thiazoliumssalzen und 3-Phenacyl-benzthiazoliumssalzen brachten keinen Erfolg. Im alkalischen Medium entstehen auch hier nur die Betaine bzw. deren Dimere, sowie Produkte durch Ringöffnung⁶⁰⁾.

Experimente ergaben⁶¹⁾, daß in der genannten Reihenfolge diese Salze noch weiter rechts vom 3-Cyanpyridin einzuordnen sind. Sie besitzen also eine noch geringere Methylenaktivität als die des 3-Cyanpyridins.

Demgegenüber weisen 1-Phenacyl-3-methyl-imidazoliumssalze (76) eine noch höhere Methylenaktivität auf als die 1-Phenacyl-pyridiniumsalze. W.Kiel⁶¹⁾ konnte in einer der Zecher-Kröhnke-Reaktion⁶²⁾ entsprechenden Umsetzung von 1-Phenacyl-3-methylimidazoliumbromid (76a) mit Benzyliden-acetophenon in Ammoniumacetat/Eisessig in quantitativer Ausbeute Triphenylpyridin (62) erhalten.



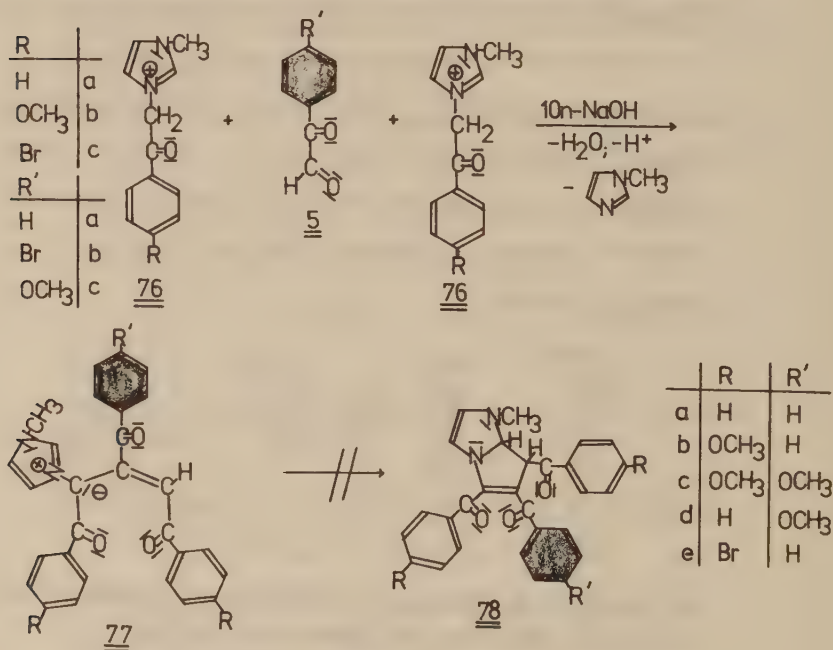
60) J.Fröhlich, U.Habermalz u. F.Kröhnke, Tetrahedron Letters (London) 1970, 271; dort weitere Literaturangaben

61) W.Kiel, Dissertation Universität Gießen 1971

62) s.dazu S. 46

99 In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis reagieren, wie
100 ich fand, auch die 1-Phenacyl-3-methyl-imidazoliumsalze (76)
mit Phenylglyoxalen (5) und zwar zwei Mole der Salze 76 mit
einem Mol Phenylglyoxal (5). Ein grundlegender Unterschied
zur Reaktion der 1-Phenacyl-pyridiniumsalze (1) besteht aber
in der Art des Endproduktes.

Während dort die Dihydro-indolizine (21) gebildet werden, ent-
stehen bei der Reaktion der Imidazoliumsalze (76) nicht die
entsprechenden Dihydro-1,3-diazapentalene (78). Vielmehr
bleibt die Reaktion auf der Stufe der Betaine (77) stehen.



Der Mechanismus wird der gleiche sein wie bei der Bildung der Dihydro-indolizine (21); zunächst Reaktion zu einem Imidazolium-äthanol, das mit einem weiteren Mol Salz unter Abspaltung von 1-Methyl-imidazol-hydrobromid das Betain 77 bildet (s. dazu S. 26).

Ein Beweis, daß das Betain 77 und nicht das Dihydro-1,3-diazapentalen (78) vorliegt, ist die Tatsache, daß weder in alkalischem Milieu noch mit Palladium/Tierkohle eine Dehydrierung zu einem 1,3-Diazapentalen erreicht werden konnte; auch sind alle Betaine 77 im Gegensatz zu den roten Dihydro-indolizinen (21) gelb.

Die Struktur 77, die auf Grund der analytischen Daten aufgestellt werden konnte, wird durch Kernresonanz-Spektren bestätigt.

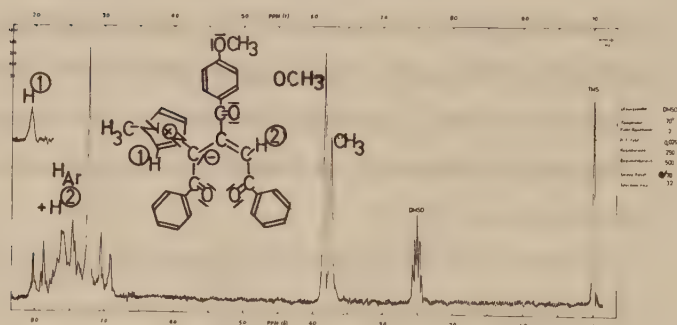
Das Spektrum der Verbindung 77d, die aus zwei Molen 1-Phenacyl-3-methyl-imidazoliumbromid (76a) und einem Mol p-Methoxy-phenylglyoxal (5c) entstanden ist (Abb. 7), zeigt bei 3,8 ppm das Signal der 3-Methyl-Gruppe und bei 3,9 ppm das der p-Methoxy-Gruppe.

Außer diesen beiden Signalen und dem Multiplett, das bei 6,8-8,0 ppm liegt und den 16 aromatischen Protonen sowie dem Vinyl-Proton zuzuordnen ist, tritt bei 9,3 ppm ein weiteres Signal auf, das dem Proton des Imidazol-Ringes zwischen den beiden Stickstoffatomen angehört. Da dieses Proton mit keinem

weiteren koppelt, kann die Verbindung nur die Struktur des Betains 77d, nicht aber die des Dihydro-1,3-diazapentalens 78d besitzen.

Abbildung 7

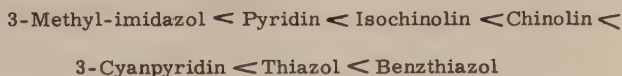
NMR-Spektrum von 77d in DMSO-d₆



Werden die Spektren nicht in Dimethylsulfoxid, sondern in Trifluoressigsäure aufgenommen, so tritt bei 9,0 ppm ein weiteres Signal auf. Die Integration für dieses Signal entspricht einem Proton und kommt durch die Bildung des Salzes zustande.

Die Unterschiede der Endprodukte bei den beiden vergleichbaren Reaktionen der Pyridinium- und 3-Methyl-imidazoliumsalze können durch Experimente und HMO-Berechnungen erklärt werden, die von W.Kiel⁶¹⁾ durchgeführt worden sind. Bei seinen Untersuchungen über die Bildung von Additionsprodukten

aus nucleophilen Agentien wie z.B. Nitromethan mit Cyclimoniumsalzen ergab sich folgende Reaktivitätsreihe:



Daraus folgt, daß vom Pyridin ab in der Reihe nach links die Adduktbildung erschwert ist bzw. unter den Reaktionsbedingungen von W.Kiel⁶¹⁾ nicht erhalten werden konnte.

Die HMO-Berechnungen zeigen jedoch, daß in einer 1-Vinylpyridinium-Verbindung infolge der Erweiterung des Konjugationsbereiches die MO-Lage des Pyridinium-Kations so weit gesenkt wird, daß sie unterhalb der des Isochinolinium-Kations zu liegen kommt.

Dies erklärt auch, daß nur bei substituierten Vinylpyridiniumsalzen die Aufspaltung des Pyridinium-Kerns erfolgt, da hierfür zunächst die nucleophile Addition einer Base z.B.

Piperidin an den Kern Voraussetzung ist (s. Kap. III S. 13).

In dem Pyridinium-betain 23a (s. S. 26) liegt ebenfalls eine Vinylpyridinium-Verbindung vor, die durch die Carbonylgruppen einen noch größeren Konjugationsbereich besitzt.

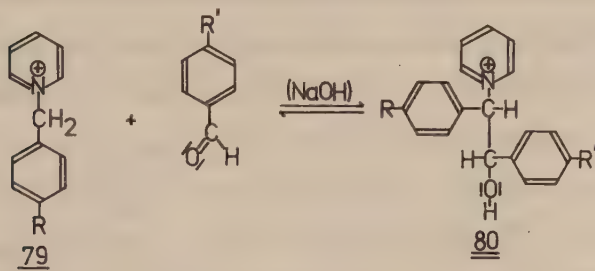
Ein nucleophiler Angriff, d.h. die Cyclisierung zum Dihydroindolizin (21a) ist daher begünstigt.

Ein weiterer Unterschied zur Reaktion der 1-Phenacylpyridiniumsalze (1) mit Phenylglyoxalen (5) besteht darin, daß

bei der Reaktion der 1-Phenacyl-3-methyl-imidazoliumsalze (76) mit Phenylglyoxalen (5) in keinem Fall ein Dibenzoyl-äthanol (66) (s. dazu Kap. V S. 50) erhalten werden konnte. Eine reduktive Abspaltung von 1-Methyl-imidazol aus dem intermediär gebildeten Imidazolium-äthanol durch das Phenylglyoxal tritt nicht ein.

VIII. Reaktionen von Phenylglyoxal mit Benzyl-pyridiniumsalzen

Untersuchungen von F. Kröhnke und I. Vogt⁶³⁾ über die Reaktion von 1-Benzyl-pyridiniumsalzen (79) mit substituierten Benzaldehyden zeigten, daß in einer vergleichbaren Reaktion zu den 1-Phenacyl-pyridiniumsalzen (1) ebenfalls Pyridinium-äthanol vom Typ 80 gebildet werden.



Auch diese Reaktion ist eine Gleichgewichtsreaktion. Einen wesentlichen Einfluß auf die Ausbeuten üben dabei die verschiedenen Substituenten R und R' an den Phenyl-Kernen aus. Während p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid glatt mit der Aldehyd-Komponente reagiert, ist es bei Substituenten wie beispielsweise p-Chlor, p-Methoxy oder auch p-Cyan erforderlich, einen Überschuß bis zur zehnfachen Menge an Aldehyd einzusetzen, um das Gleichgewicht zugunsten des Pyridinium-äthanol (80) zu verschieben. 2,6-Dichlorbenzyl-pyridiniumbro-

63) F. Kröhnke, Chem. Ber. 84, 388 (1951)

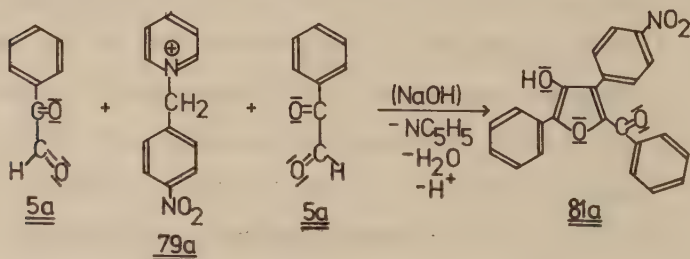
F. Kröhnke u. I. Vogt, Chem. Ber. 85, 368 (1952)

mid und das ein sehr stabiles Betain bildende 2,4-Dinitrobenzyl-pyridiniumbromid reagierten unter diesen Versuchsbedingungen selbst bei diesen Mengenverhältnissen nicht.

Versuche, 1-Benzyl-pyridiniumsalze (79) mit Phenylglyoxal (5a) umzusetzen, führten nur im Falle des p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromids (79a) zum Erfolg, während p-Methoxy-, p-Methyl-, p-Cyan-, 2,6-Dichlor- und 2,4-Dinitrobenzyl-pyridiniumbromid sowie das 1-Benzyl-pyridiniumbromid selbst nicht reagierten.

Die Reaktion bleibt allerdings, ebenso wie die zwischen 1-Phenacyl-pyridiniumsalzen (1) mit Phenylglyoxalen (5), nicht auf der Stufe des Pyridinium-äthanols stehen. Während aber das Pyridinium-äthanol 24a mit einem weiteren Mol Salz (1a) reagiert, setzt sich das Zwischenprodukt aus 79a mit einem zweiten Mol Phenylglyoxal (5a) zu einem 2-Phenyl-3-hydroxy-4-p-nitrophenyl-5-benzoyl-furan (81a) um (s. S. 74).

101

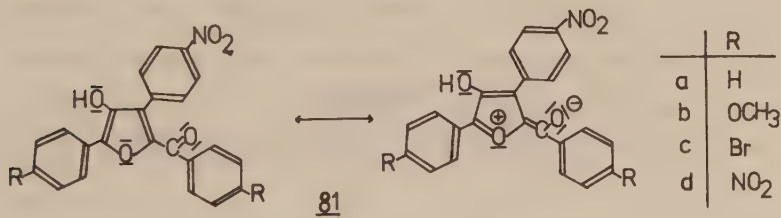


Das bei dieser Reaktion zunächst erhaltene blutrote Produkt, das nicht analysenrein zu bekommen war, stellt das Natriumsalz der Verbindung 81a dar. Durch Lösen in Aceton und

Ansäuern entsteht das gelbe Furan-Derivat 81a, das mit Laugen das blutrote Salz zurückbildet.

102 Außer mit Phenylglyoxal (5a) konnten auch die ebenfalls gelben Derivate 81b, c, d durch Umsetzung von p-Methoxy-, p-Brom- und p-Nitro-phenylglyoxal mit 79a erhalten werden.

Aus den Infrarot-Spektren der Verbindungen 81 geht hervor, daß sie mesomerie-stabilisiert sind, und daß daher nicht allein eine Furan-Struktur, sondern auch eine Oxonium-Ylid-Struktur am Grundzustand beteiligt ist.



Die Substituenten R beeinflussen die Carbonyl-Frequenzen.

Nimmt man den unsubstituierten Phenyl-Kern mit R=H in der Verbindung 81a als Bezugsgröße (Abb. 8), so wird die CO-Bindungsordnung durch stärkere Elektronen-Donatoren wie p-Methoxyphenyl herabgesetzt (1605 cm^{-1}) und durch stärkere Elektronen-Acceptoren wie p-Brom- und p-Nitrophenyl (1635 cm^{-1} bzw. 1645 cm^{-1}) erhöht (Abb. 9; s. auch Tab. 2).

Abbildung 8
IR-Spektrum von 81a

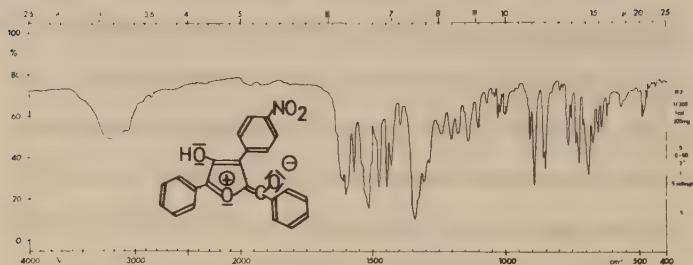


Abbildung 9
Ausschnitte der IR-Spektren ($1250-1800\text{ cm}^{-1}$)
von 81b, c, d

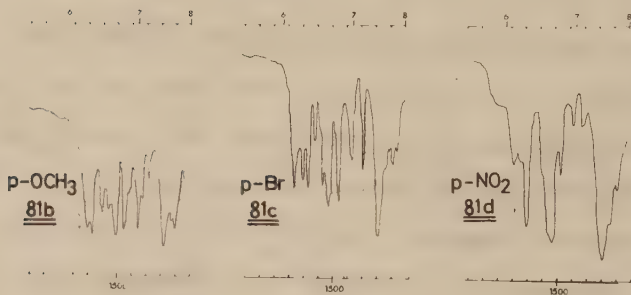


Tabelle 2

R	CO	OH
-OCH ₃	1605 cm ⁻¹	3150 cm ⁻¹
-H	1615 cm ⁻¹	3250 cm ⁻¹
-Br	1635 cm ⁻¹	3450 cm ⁻¹
-NO ₂	1645 cm ⁻¹	3400 cm ⁻¹

Wie aus Tabelle 2 weiter hervorgeht, ist auch die Lage der Hydroxyl-Bande in den einzelnen Derivaten verschieden. Während sie in dem p-methoxy-substituierten Produkt (81b) ebenfalls zu niedrigeren Frequenzen verschoben ist, nähert sie sich in den anderen Fällen mehr oder weniger der Bandenlage einer phenolischen Hydroxyl-Gruppe, die bei 3600 cm⁻¹ auftritt.

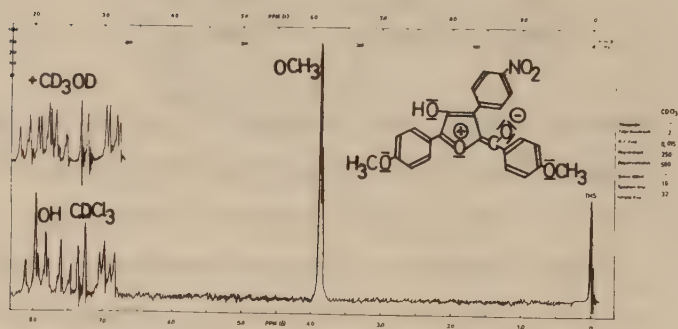
Zum Beweis der Struktur wurden neben den analytischen Daten und den IR-Spektren auch die Kernresonanz-Spektren herangezogen.

Das NMR-Spektrum der Verbindung 81b (Abb. 10) zeigt bei 3,9 ppm die Signale von zwei Methoxy-Gruppen. Daraus geht hervor, daß zwei Mole p-Methoxy-phenylglyoxal mit einem Mol Salz (79a) reagiert haben. Neben diesen Signalen treten von 6,8-8,1 ppm die Multipletts der aromatischen Protonen auf. Die Integration für diesen Bereich ergibt, daß diese Signale 13 Protonen zuzuordnen sind. Das entspricht den 12 aromatischen Protonen der Phenyl-Kerne, sowie dem Hydroxyl-Proton.

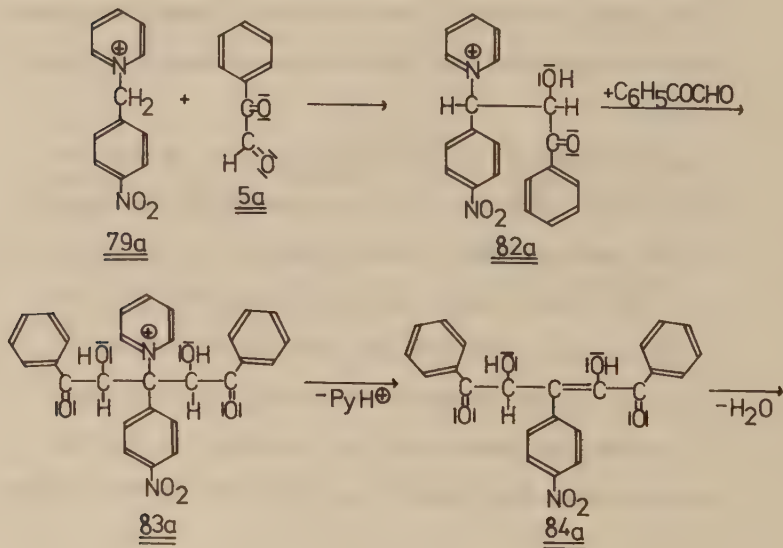
Durch Austausch mit Deutero-methanol konnte dieses dem Signal bei 7,9 ppm zugeordnet werden.

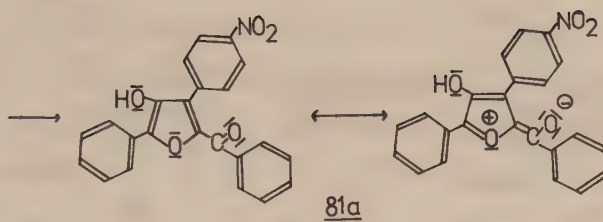
Abbildung 10

NMR-Spektrum von 81b in CDCl_3



Der Reaktionsmechanismus könnte wie folgt ablaufen:



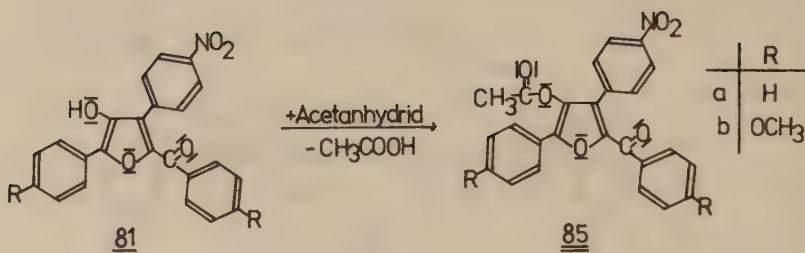


Zunächst bildet sich aus einem Mol Salz (79a) und einem Mol Phenylglyoxal (5a) das Pyridinium-äthanol (82a). Dieses reagiert dann, infolge der durch die p-Nitro-Gruppe hinreichend großen Reaktivität der Methin-Gruppe, die auch beispielsweise im Fluorenyl-(9)-pyridiniumbromid sehr reaktiv ist⁶⁴⁾, mit einem weiteren Mol Phenylglyoxal (5a) zu 83a. Unter Abspaltung von Pyridin (dieses wurde in der Mutterlauge nachgewiesen) entsteht eine Triketo-Verbindung 84a, die unter Wasserabspaltung zum Furan-Derivat 81a cyclisiert.

Die besten Ausbeuten wurden bei Verwendung von 10n-NaOH erzielt. Werden Triäthylamin, Hünigbase oder 2n-NaOH als Base eingesetzt, so sinken die Ausbeuten stark ab.

Durch Erhitzen der Verbindungen 81a und 81b in Acetanhydrid zum Sieden kann der Essigsäure-ester 85a bzw. 85b erhalten werden.

64) F.Kröhnke, Chem.Ber. 83, 253 (1950)



Diese Ester sind farblos. Die IR-Spektren zeigen bei 1755 cm^{-1} eine neue Bande, die durch die Valenz-Schwingungen der Ester-Gruppe zustande kommen; dafür tritt keine Hydroxyl-Bande mehr auf. Die Carbonyl-Bande des p-Methoxy-Derivates $\underline{\underline{85b}}$ ist von 1605 cm^{-1} im Vergleich zu $\underline{\underline{81b}}$ nach 1630 cm^{-1} verschoben.

Im Kernresonanz-Spektrum der Verbindung $\underline{\underline{85b}}$ tritt ein weiteres Signal bei 2,3 ppm auf, das der Methyl-Gruppe des Acyl-Restes zugeordnet werden muß. Das Spektrum gleicht sonst dem der Ausgangsverbindung $\underline{\underline{81b}}$, das durch Austausch mit Deuterio-methanol erhalten wurde; das heißt, es fehlt das Signal des Hydroxyl-Protons bei 7,9 ppm.

IX. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich in ihrem ersten Teil mit der Synthese von Heterocyclen aus ω -Brom-phenacyl-pyridiniumsalzen. Es wurde versucht, diese Pyridiniumsalze analog den α -Halogen-Carbonylverbindungen mit verschiedenen Agentien zu kondensieren. In der Mehrzahl der Versuche zeigte es sich jedoch, daß sich diese Pyridiniumsalze nicht wie α -Halogen-Carbonylverbindungen verhalten.

Nur mit Thioharnstoff, N-Methyl-thioharnstoff und o-Phenyl-lendiamin konnten Kondensations-Reaktionen zu Thiazolyl-pyridiniumsalzen bzw. zu 2-Phenyl-chinoxalin erreicht werden. Dagegen wirken die ω -Brom-phenacyl-pyridiniumsalze bei den Umsetzungen mit Thioamiden, N-Aryl-thioharnstoff, Thiosemicarbazid, Harnstoff und Säureamiden als Oxydationsmittel. Das Brom wird als Kation und nicht als Anion abgespalten, so daß keine Kondensations-Reaktion, d.h. eine nucleophile Substitution, erfolgen kann.

Die Thiazolyl-pyridiniumsalze wurden dann in ihrem Verhalten gegenüber Basen untersucht. Dabei zeigte es sich, daß diese Salze mit Basen einer Aufspaltung des Pyridinium-kerns unterliegen, sich also analog den substituierten 1-Vinyl-pyridiniumsalzen verhalten. Das Aufspaltungsprodukt mit Piperidin, ein Glutacondialdehyd-Derivat, konnte mit Methyljodid unter Ausbildung des Pyridinium-kerns wieder in das Thiazolyl-

pyridiniumsalz überführt werden.

Im zweiten, dem Hauptteil dieser Arbeit werden dann die Umsetzungen von Cyclimoniumsalzen mit Phenylglyoxalen beschrieben. Im alkalischen Medium entstehen aus zwei Molen 1-Phenacyl-pyridiniumsalzen und einem Mol Phenylglyoxal Dihydro-indolizine, wobei in der entscheidenden Phase eine Michael-Addition eintreten muß. Da mit Basen aus ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid intermediär Phenylglyoxal entsteht, führt auch die Umsetzung von ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid mit 1-Phenacyl-pyridiniumbromid zu 1,2,3-Tribenzoyl-1,9-dihydro-indolizin.

Diese zum ersten Mal erhaltenen Dihydro-indolizine - bisher wurden sie nur als nicht isolierbare Zwischenprodukte bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition formuliert - lassen sich zu den bereits auf anderem Weg synthetisierten 1,2,3-Tribenzoyl-indolizinen dehydrieren. Ferner können sie mit Hydrazin in Imidazopyridine und mit Ammoniumacetat/Eisessig in Pyridinol-3-Derivate überführt werden.

Außer den Dihydro-indolizinen entstehen bei der Umsetzung von 1-Phenacyl-pyridiniumsalzen mit Phenylglyoxalen Dibenzoyl-äthanole. Diese können durch Eliminierung von Wasser zu Dibenzoyl-äthylenen und mit Hydrazin zu 3,6-Diphenyl-pyridazinen umgesetzt werden. Zur Sicherung der Struktur wurde das 2-p-Methoxybenzoyl-1-benzoyl-äthanol-(1) auf einem zweiten Weg dargestellt.

Versuche, andere 1-Phenacyl-cyclimoniumsalze mit Phenylglyoxalen umzusetzen, führten nur im Falle der 1-Phenacyl-3-methyl-imidazoliumsalze zum Erfolg. Auch hierbei reagieren zwei Mole Salz mit einem Mol Phenylglyoxal. Allerdings entstehen nicht die den Dihydro-indolizinen entsprechenden Dihydro-1,3-diazapentalene, sondern die als Vorstufe anzusehenden 3-Methyl-imidazolium-betaine; bei dieser Reaktion konnten auch keine Dibenzoyl-äthanole erhalten werden.

Werden 1-Phenacyl-β-picoliniumsalze mit Phenylglyoxal umgesetzt, so entstehen nur Dibenzoyl-äthanole, aber keine Dihydro-indolizine. Schließlich gab 1-Phenacyl-α-picoliniumbromid mit p-Methoxy-phenylglyoxal im Molverhältnis 1:1 ein 3-p-Methoxyphenyl-dehydro-chinoliziniumsalz, das als Perchlorat isoliert wurde.

Als einziges Benzyl-pyridiniumsalz reagiert p-Nitrobenzylpyridiniumbromid mit Phenylglyoxal; es entsteht im Gegensatz zu den bisherigen Reaktionen aus einem Mol Salz mit zwei Molen Phenylglyoxal ein Furan-Derivat. Dieses ist mesomeriestabilisiert; an seinem Grundzustand ist eine Oxonium-Ylid-Struktur beteiligt.

Experimenteller Teil

=====

6^x) 2-Amino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumbromid (8a)

1,79 g (5 mMol) ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) und 0,38 g (5 mMol) Thioharnstoff werden in 10 ml abs. Äthanol ca. 15 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus der klaren, gelben Lösung fallen beim Abkühlen verfilzte, farblose Nadeln aus, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden. Man erhält 1,3 g (77,7 % d.Th.) gelbe Prismen vom Schmp. 263° (Zers.). Im Sonnenlicht wird das gelbe Salz nach mehreren Tagen rot, unter der UV-Lampe bereits nach etwa einer halben Stunde.

$C_{14}H_{12}N_3S$]Br (334,26) Ber. C 50,31 H 3,62 Br 23,91

Gef. C 50,44 H 3,73 Br 23,37

Alle Brombestimmungen wurden argentometrisch durch potentiometrische Endpunktsbestimmung durchgeführt.

6 2-Amino-4-(p-bromphenyl)thiazolyl-5-pyridiniumbromid (8b)

analog 8a aus 2,18 g (5 mMol) ω -Brom-p-bromphenacyl-pyridiniumbromid (2b) und 0,38 g (5 mMol) Thioharnstoff. Man erhält durch Umkristallisieren aus Äthanol 1,68 g (81,3 % d.Th.) gelbe Prismen vom Schmp. 303° (Zers.).

^x) Die im experimentellen Teil auf dem linken Rand befindlichen Ziffern geben die Seiten im allgemeinen Teil an, auf die sich die jeweilige Versuchsbeschreibung bezieht.

$C_{14}H_{11}N_3SBr$] Br (413, 16) Ber. C 40, 70 H 2, 68

Gef. C 40, 55 H 2, 79

6 2-Amino-4-(p-methylphenyl)thiazolyl-5-pyridiniumbromid (8c)

analog 8a aus 1, 86 g (5 mMol) ω -Brom-p-methylphenacyl-pyridiniumbromid (2c) und 0, 38 g (5 mMol) Thioharnstoff. Man erhält durch Umkristallisieren aus Äthanol 1, 44 g (82, 6 % d. Th.) gelbe Prismen vom Schmp. 256° (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_3S$] Br (348, 28) Ber. C 51, 73 H 4, 05 Br 22, 96

Gef. C 51, 30 H 4, 17 Br 22, 63

8 2-Methylamino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumbromid-hydrobromid (8d)

1, 79 g (5 mMol) ω -Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) und 0, 45 g (5 mMol) N-Methyl-thioharnstoff werden in 10 ml abs. Äthanol 45 Minuten auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die beim Abkühlen ausfallenden schwach gelben, kurzen Prismen werden aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 1, 5 g (67, 1 % d. Th.). Die zunächst schwach gelben Kristalle werden durch Lichteinwirkung tiefer gelb. Sie besitzen einen Schmp. von 239° (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_3S$] Br · HBr · H₂O (447, 23) Ber. C 40, 27 H 3, 82

Gef. C 40, 28 H 3, 91

7 2-Amino-4-methylthiazolyl-5-pyridiniumbromid-hydrobromid (10)

analog 8a aus 1, 48 g (5 mMol) ω -Brom-acetonyl-pyridiniumbromid (9) und 0, 38 g (5 mMol) Thioharnstoff. Durch Um-

kristallisieren aus Äthanol erhält man 1,1 g (62,3 % d.Th.)

farblose Prismen vom Schmp. 224° (Zers.).

$C_9H_{10}N_3S$] Br·HBr (353,11) Ber. C 30,61 H 3,14 Br 45,26
Gef. C 30,51 H 3,26 Br 45,13

10 2-Phenyl-chinoxalin (12)

1,79 g (5 mMol) ω-Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (2a) und
0,54 g (5 mMol) o-Phenylendiamin werden in 10 ml abs. Ätha-
nol 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Aus der tiefroten Lösung
fallen beim Abkühlen Kristalle aus, die aus Petroläther (50-60°)
umkristallisiert werden: 0,66 g (63,9 % d.Th.) farblose Spieße
vom Schmp. 72°.

$C_{14}H_{10}N_2$ (206,25) Ber. C 81,53 H 4,89
Gef. C 81,82 H 4,85

14 1-Piperidino-5-(2-amino-4-phenylthiazolyl-5)-iminopenta-
dien-(1,3) (18a)

1,67 g (5 mMol) 8a werden in 10 ml Piperidin gelöst und unter
Kühlen mit Eis gerührt. Nach etwa 3 Stunden wird mit Eis ge-
fällt. Man erhält tiefrote Nadelchen, die mit Wasser gründlich
gewaschen werden, über Diphosphorpentoxid wird getrocknet.

Die Ausbeute beträgt 1,32 g (78 % d.Th.). Schmp. 104°

$C_{19}H_{22}N_4S$ (338,48) Ber. C 67,42 H 6,55
Gef. C 67,63 H 6,84

Werden 1,67 g (5 mMol) 8a in einem Gemisch von 5 ml Pyridin,
1,5 ml Piperidin und 2 ml Wasser etwa 20 Minuten zum Sieden

erhitzt, dann werden 1,1 g (65 % d.Th.) des gleichen Produktes erhalten.

14 1-Piperidino-5-(2-amino-4-p-bromphenylthiazolyl-5)-imino-pentadien-(1,3) (18b)

analog 18a. Man erhält aus 2,07 g (5 mMol) 8b 1,33 g (63,6 % d.Th.) rote Nadelchen vom Schmp. 130°. Die Reinigung erfolgt ebenfalls durch gründliches Waschen mit Wasser.

$C_{19}H_{21}N_4SBr$ (417,39) Ber. C 54,67 H 5,07

Gef. C 54,35 H 5,25

14 1-Piperidino-5-(2-amino-4-p-methylphenylthiazolyl-5)-iminopentadien-(1,3) (18c)

analog 18a. Man erhält aus 1,74 g (5 mMol) 8c 1,27 g (72,1 % d.Th.) rote Nadelchen vom Schmp. 151°. Die Reinigung erfolgt ebenfalls durch gründliches Waschen mit Wasser.

$C_{20}H_{24}N_4S$ (352,51) Ber. C 68,15 H 6,86

Gef. C 67,60 H 7,15

17 2-Amino-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumjodid (8a')

0,34 g (1 mMol) 18a und 0,28 g (2 mMol) Methyljodid werden in 10 ml Acetonitril 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die gelb-braunen Prismen werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 0,21 g (55,1 % d.Th.), der Schmp. 249°.

$C_{14}H_{12}N_3S \Big] J$ (381,25) Ber. C 44,11 H 3,17

Gef. C 44,49 H 3,30

- 19 1,2,3-Tribenzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21a)
 2,78 g (10 mMol) 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) und 3 g
 (20 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) werden in einem Gemisch
 von 25 ml Äthanol und 2 ml Wasser gelöst und mit Eis gekühlt.
 Bei etwa 0° wird die Lösung mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Nach
 4 Stunden ist die Reaktion beendet. Es werden 0,9 g (41,7 %
 d.Th.) rote Nadelchen isoliert, die durch gründliches Waschen
 mit Wasser, Äthanol und schließlich mit Äther gereinigt wer-
 den. Dann wird über Diphosphorpentoxid getrocknet. Schmp. 169°
 $C_{29}H_{21}NO_3$ (431,50) Ber. C 80,72 H 4,91 N 3,25
 Gef. C 80,32 H 4,72 N 3,10

- 54 Phenylglyoxylsäure-ester des 1,2-Dibenzoyl-äthanol (67)
 Wird die Mutterlauge des Ansatzes von 21a 24 Stunden bei
 Zimmertemperatur aufbewahrt, so scheiden sich 0,6 g (15,5 %
 d.Th.) farblose Nadeln ab. Diese werden durch mehrmaliges
 Lösen in Aceton und Fällern mit schwach angesäuertem Wasser
 gereinigt. Schmp. 163°

$C_{24}H_{16}O_5$ (386,41) Ber. C 74,6 H 4,69
 Gef. C 74,5 H 4,64

Mol.-Gew. 385 (osmometr. in Aceton)

Wird der gleiche Ansatz mit 1 ml N,N-Di-iso-propyl-äthylamin
 (Hünigbase) statt mit 1 ml 10n-NaOH durchgeführt, so werden
 nur 0,15 g (6,96 % d.Th.) von 21a erhalten, aber 2,1 g
 (54,3 % d.Th.) des Esters 67.

20 1,3-Di-p-methoxybenzoyl-2-benzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21b)
3,08 g (10 mMol) p-Methoxy-phenacyl-pyridiniumbromid (1b)
und 3 g (20 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) werden in 25 ml
Äthanol und 2 ml Wasser gelöst und mit Eis gekühlt. Die Lö-
sung wird mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Nach 4 Stunden werden
1,1 g (44,7 % d.Th.) rote Nadelchen abgesaugt und mit Wasser,
Äthanol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen und
getrocknet. Schmp. 146°

$C_{31}H_{25}NO_5$ (491,55) Ber. C 75,75 H 5,13

Gef. C 75,81 H 5,28

50 1-Benzoyl-2-p-methoxybenzoyl-äthanol-(1) (66a)

a) Die Mutterlauge von 21b scheidet nach 24 Stunden 0,4 g (14,1 %
d.Th.) farblose Schuppen, die aus Äthanol umkristallisiert werden,
ab. Schmp. 106°

$C_{17}H_{16}O_4$ (284,32) Ber. C 71,81 H 5,67

Gef. C 72,06 H 5,83

Wird 1 ml Hünigbase statt 1 ml 10n-NaOH verwendet, so entstehen
bei gleichem Ansatz nach 24 Stunden 1,7 g (59,6 % d.Th.) von
66a.

Bei Verwendung von 1 ml Triäthylamin oder 2 ml konz. Ammo-
niak werden 0,9 g (31,6 % d.Th.) bzw. 1,1 g (38,7 % d.Th.)
erhalten.

59 b) Aus 1,61 g (5 mMol) p-Methoxy-phenacyl-β-picoliniumbromid
(72a) und 1,5 g (10 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) in 15 ml

Äthanol und 1 ml Wasser erhält man unter Kühlen mit Eis und mit 0,5 ml 10n-NaOH nach 7 Stunden 0,4 g (28,1 % d. Th.).

- 55 c) 7,5 g (50 mMol) p-Methoxy-acetophenon werden in 25 ml Eisessig zum Sieden erhitzt. Innerhalb von 20 Minuten wird dazu eine Lösung von 7,6 g (50 mMol) Phenylglyoxalhydrat in 10 ml Eisessig zugetropft. Nach dem Erkalten wird in Wasser gegossen und mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden gründlich mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Kolbenrückstand mit 30 ml Äthanol zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren 4,6 g (32,4 % d. Th.) farblose Schuppen aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp. 106° , Mischschmp. mit 66a 106°

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (284,32) Ber. C 71,81 H 5,67

Gef. C 71,86 H 5,73

Die IR- und die NMR-Spektren aller auf den verschiedenen Wegen erhaltenen Produkte sind identisch.

- 20 1,3-Dibenzoyl-2-p-methoxybenzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21c)
2,78 g (10 mMol) 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) und 3,7 g (20 mMol) p-Methoxy-phenylglyoxalhydrat (5c) werden in 15 ml Äthanol und 1 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Eis gekühlt und mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Nach 3 Stunden werden 1,4 g (60,8 % d. Th.) rote Nadelchen isoliert, die mit Wasser,

Äthanol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen werden.

Über Diphosphorpentoxid wird getrocknet; Schmp. 157°.

$C_{30}H_{23}NO_4$ (461,52) Ber. C 78,07 H 5,02

Gef. C 78,01 H 5,20

Es konnte kein Dibenzoyl-äthanol erhalten werden, auch nicht mit Hünigbase statt 10n-NaOH.

20 1,2,3-Tri-p-methoxybenzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21d)

3,08 g (10 mMol) p-Methoxy-phenacyl-pyridiniumbromid (1b)

und 3,7 g (20 mMol) p-Methoxy-phenylglyoxalhydrat (5c) werden in 15 ml Äthanol und 1 ml Wasser gelöst, mit Eis gekühlt und mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Nach 5 Stunden werden 1,8 g (69,1 % d.Th.) rote Nadelchen isoliert, die mit Wasser, Äthanol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen werden.

Über Diphosphorpentoxid wird getrocknet; Schmp. 145°.

$C_{32}H_{27}NO_6$ (521,58) Ber. C 73,69 H 5,22

Gef. C 73,52 H 5,17

Es konnte auch hier kein Dibenzoyl-äthanol erhalten werden, auch nicht mit Hünigbase statt 10n-NaOH.

20 1,3-Di-p-methylbenzoyl-2-benzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21e)

2,92 g (10 mMol) p-Methyl-phenacyl-pyridiniumbromid (1c)

und 3 g (20 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) werden in 20 ml Äthanol und 1 ml Wasser gelöst. Unter Kühlung mit Eis wird die Lösung mit 2 ml Hünigbase versetzt. Nach 4 Stunden werden 1,1 g (46,1 % d.Th.) rote Nadelchen isoliert, die mit Was-

ser, Äthanol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen werden. Über Diphosphorpentoxid wird getrocknet; Schmp. 131° .

$C_{31}H_{25}NO_3 \cdot H_2O$ (477, 57) Ber. C 77, 97 H 5, 70

Gef. C 78, 31 H 5, 64

50 1-Benzoyl-2-p-methylbenzoyl-äthanol-(1) (66d)

Die Mutterlauge scheidet nach 24 Stunden 0,3 g (11,2 % d.Th.) farblose Schuppen ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden und einen Schmp. von 104° besitzen.

Das gleiche Produkt erhält man, wenn bei gleichem Ansatz statt 2 ml nur 1 ml Hünigbase eingesetzt werden, in einer höheren Ausbeute von 1,5 g (55,9 % d.Th.).

$C_{17}H_{16}O_3$ (268, 32) Ber. C 76, 1 H 6, 01

Gef. C 76, 43 H 6, 06

20 1,3-Di-p-phenylbenzoyl-2-benzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21f)

1,72 g (5 mMol) p-Phenyl-phenacyl-pyridiniumbromid (1e) und 1,5 g (10 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) werden in 15 ml Äthanol und 1 ml Wasser gelöst, mit Eis gekühlt und dann mit 1 ml Hünigbase versetzt. Nach 4 Stunden werden 0,8 g (54,6 % d.Th.) rote Nadelchen isoliert, die mit Wasser, Äthanol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen werden. Über Diphosphor-pentoxid wird getrocknet; Schmp. 158° .

$C_{41}H_{29}NO_3$ (583, 69) Ber. C 84, 37 H 5, 01

Gef. C 84, 04 H 4, 80

50 1-Benzoyl-2-p-phenylbenzoyl-äthanol-(1) (66c)

Die Mutterlauge von 21f scheidet nach 24 Stunden 0,5 g (30,3 % d. Th.) farblose Schuppen ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 164°

$C_{22}H_{18}O_3$ (330,39) Ber. C 79,98 H 5,49

Gef. C 79,72 H 5,70

20 1,3-Di-p-brombenzoyl-2-benzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21g)

3,56 g (10 mMol) p-Brom-phenacyl-pyridiniumbromid (1d) und 3 g (20 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) werden in 30 ml Äthanol und 2 ml Wasser gelöst, mit Eis gekühlt und mit 2 ml Hünigbase versetzt. Nach 6 Stunden werden 1,6 g (54,4 % d. Th.) rote Nadelchen isoliert, die mit Wasser, Äthanol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen werden. Über Diphosphorpentoxid wird getrocknet; Schmp. 137°.

$C_{29}H_{19}NO_3Br_2$ (589,31) Ber. C 59,11 H 3,25

Gef. C 59,05 H 3,20

50 1-Benzoyl-2-p-brombenzoyl-äthanol-(1) (66b)

a) Nach 24 Stunden scheiden sich aus der Mutterlauge 0,4 g (12 % d. Th.) farblose Schuppen ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 144°

$C_{16}H_{13}O_3Br$ (333,20) Ber. C 57,66 H 3,93

Gef. C 57,28 H 3,97

59 b) Bei der Umsetzung von 1,85 g (5 mMol) p-Brom-phenacyl- β -picoliniumbromid (72b) und 1,5 g (10 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) in 15 ml Äthanol und 1 ml Wasser unter Eiskühlung mit 0,5 ml 10n-NaOH werden nach 6 Stunden 0,3 g (18 % d. Th.) des gleichen Produktes erhalten. Schmp. und IR-Spektren sind identisch.

20 1,3-Di-p-nitrobenzoyl-2-benzoyl-1,9-dihydro-indolizin (21h)
3,1 g (10 mMol) p-Nitrophenacyl-pyridiniumbromid und 3 g (20 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) werden in 25 ml Äthanol und 2 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird gekühlt mit Eis und mit 2 ml Hünigbase versetzt. Nach 3 Stunden werden 0,8 g (29,7 % d. Th.) rote Nadelchen isoliert, die mit Wasser, Äthanol und schließlich mit Äther gründlich gewaschen werden. Über Diphosphorpentoxid wird getrocknet; Schmp. 150°.

$C_{29}H_{19}N_3O_7 \cdot H_2O$ (538,51) Ber. C 64,56 H 4,04

Gef. C 64,26 H 4,17

Es konnte kein entsprechendes Dibenzoyl-äthanol isoliert werden.

Perchlorat von 21h

0,54 g (1 mMol) 21h werden in 10 ml Äthanol unter Zusatz von 4 ml 48 %iger Bromwasserstoffsäure-Lösung gelöst. Die gelbe Lösung wird dann mit einer Lösung von 3 g Natriumperchlorat in 5 ml Wasser versetzt. Es entstehen 0,36 g (58 % d. Th.) gelbe Prismen, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp. 168°

$C_{29}H_{20}N_3O_7]ClO_4$ (621,96) Ber. C 55,9 H 3,24

Gef. C 55,5 H 3,41

50 1-p-Brombenzoyl-2-p-methoxybenzoyl-äthanol-(1) (66e)

3,08 g (10 mMol) p-Methoxy-phenacyl-pyridiniumbromid (1b) und 4,6 g (20 mMol) p-Brom-phenylglyoxalhydrat (5b) werden in 25 ml Äthanol und 2 ml Wasser gelöst, mit Eis gekühlt und mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Nach 6 Stunden werden 1,6 g (44,1 % d.Th.) farblose Schuppen isoliert, die aus Äthanol umkristallisiert werden und einen Schmp. von 186° besitzen.

$C_{17}H_{15}O_4Br$ (363,22) Ber. C 56,21 H 4,16

Gef. C 55,81 H 4,18

Es wurde kein entsprechendes Dihydro-indolizin erhalten.

50 1-p-Brombenzoyl-2-benzoyl-äthanol-(1) (66f)

2,78 g (10 mMol) 1-Phenacyl-pyridiniumbromid (1a) und 4,6 g (20 mMol) p-Brom-phenylglyoxalhydrat (5b) werden in 30 ml Äthanol und 2 ml Wasser gelöst und unter Kühlung mit Eis mit 1ml 10n-NaOH versetzt. Nach 6 Stunden werden 1,1 g (33,1 % d.Th.) farblose Schuppen isoliert, die aus Äthanol umkristallisiert werden und einen Schmp. von 162° besitzen.

$C_{16}H_{13}O_3Br$ (333,20) Ber. C 57,66 H 3,93

Gef. C 57,38 H 4,01

Ein entsprechendes Dihydro-indolizin wurde nicht erhalten.

30 1, 2, 3-Tri-benzoyl-indolizin (33a)

0,43 g (1 mMol) 21a werden in 8 ml Toluol mit 1,3 g Palladium/Tierkohle 45 Minuten zum Sieden am Rückflußkühler erhitzt. Aus der gelben Lösung fallen beim Abkühlen 0,38 g (88,6 % d.Th.) gelbe Kristalle aus. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Aceton (1:1) erhält man gelbe Prismen vom Schmp. 223°.

$C_{29}H_{19}NO_3$ (429,48) Ber. C 81,1 H 4,46 N 3,26

Gef. C 80,95 H 4,72 N 3,38

Mol.-Gew. 434 (osmometr. in $CHCl_3$)

Das gleiche Produkt erhält man, wenn 0,43 g (1 mMol) 21a mit 2 ml Piperidin in 10 ml Äthanol 20 Minuten am Rückfluß zum Sieden erhitzt werden. Es entstehen 0,22 g (51,3 % d.Th.)

32 1, 3-Di-p-methoxybenzoyl-2-benzoyl-indolizin (33b)

0,49 g (1 mMol) 21b werden in 10 ml Toluol mit 1,5 g Palladium/Tierkohle unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 60 Minuten wird abgekühlt. Es kristallisieren 0,34 g (69,6 % d.Th.) gelbe Prismen aus, die aus Methanol/Aceton (1:1) umkristallisiert werden. Schmp. 170°

$C_{31}H_{23}NO_5$ (489,53) Ber. C 76,06 H 4,74

Gef. C 75,9 H 4,78

32 1, 3-Di-p-methylbenzoyl-2-benzoyl-indolizin (33c)

0,48 g (1 mMol) 21e werden in 10 ml Toluol mit 1,5 g Palla-

dium/Tierkohle 60 Minuten zum Sieden erhitzt unter Rückfluß. Beim Abkühlen fallen 0,3 g (65,6 % d.Th.) gelbe Prismen aus, die aus Methanol/Aceton (1:1) umkristallisiert werden, vom Schmp. 198°.

$C_{31}H_{23}NO_3$ (457,53) Ber. C 81,38 H 5,07

Gef. C 81,15 H 5,09

32 1,3-Di-p-brombenzoyl-2-benzoyl-indolizin (33d)

0,59 g (1 mMol) 21g werden in 12 ml Toluol mit 1,8 g Palladium/Tierkohle 60 Minuten zum Sieden unter Rückfluß erhitzt.

Aus der gelben Lösung fallen beim Abkühlen 0,4 g (68,2 % d.Th.) gelbe Prismen aus, die aus Methanol/Aceton (1:1) umkristallisiert werden, vom Schmp. 240°.

$C_{29}H_{17}NO_3Br_2$ (587,30) Ber. C 59,31 H 2,92

Gef. C 59,75 H 3,2

Darstellung der Imidazopyridine

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1 mMol des (subst.) Dihydro-indolizins wird mit 2 ml (40 mMol) Hydrazin-hydrat (100 %) in 8 ml Äthanol 30 Minuten am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wird aus Äthanol/Aceton (ca. 3:1) umkristallisiert.

36 2-Phenyl-3-(3',6'-diphenyl-pyridazinyl-4')-imidazopyridin (45a)

Bei der Umsetzung von 0,43 g (1 mMol) 21a werden 0,2 g (47,2 % d.Th.) gelbe Stäbchen vom Schmp. 214° erhalten.

$C_{29}H_{20}N_4$ (424, 51) Ber. C 82,05 H 4,75 N 13,2

Gef. C 82,10 H 4,48 N 12,4

Mol.-Gew. 436 (osmometr. in $CHCl_3$)

36 2-p-Methoxyphenyl-3-(3'-phenyl-6'-p-methoxyphenyl-pyridazinyl-4')-imidazopyridin (45b)

Bei der Umsetzung von 0,49 g (1 mMol) 21b werden 0,18 g (37,2 % d. Th.) gelbe Stäbchen vom Schmp. 239° erhalten.

$C_{31}H_{24}N_4O_2$ (484, 57) Ber. C 76,84 H 4,99

Gef. C 77,05 H 5,08

Mol.-Gew. 485 (osmometr. in $CHCl_3$)

36 2-p-Methoxyphenyl-3-(3', 6'-di-p-methoxyphenyl-pyridazinyl-4')-imidazopyridin (45c)

0,52 g (1 mMol) 21d werden umgesetzt. Man erhält 0,22 g (42,8 % d. Th.) gelbe Stäbchen vom Schmp. 228° .

$C_{32}H_{26}N_4O_3$ (514, 59) Ber. C 74,69 H 5,09

Gef. C 74,78 H 4,94

Mol.-Gew. 514 (osmometr. in $CHCl_3$)

36 2-p-Bromphenyl-3-(3'-phenyl-6'-p-bromphenyl-pyridazinyl-4')-imidazopyridin (45d)

Aus 0,59 g (1 mMol) 21g erhält man 0,19 g (32,7 % d. Th.) blaßgelbe Stäbchen vom Schmp. 229° .

$C_{29}H_{18}N_4Br_2$ (582, 33) Ber. C 59,82 H 3,12

Gef. C 59,95 H 3,50

Darstellung der Pyridinole-3

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1 mMol des (subst.) Dihydro-indolizins wird mit 6 g Ammoniumacetat in 8 ml Eisessig 20 Minuten zum Sieden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

43 2, 6-Di-phenyl-4-benzoyl-pyridinol-3 (60a)

Bei der Umsetzung von 0,43 g (1 mMol) 21a werden 0,26 g (74,1 % d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 170° erhalten.

$C_{24}H_{17}NO_2$ (351,41) Ber. C 82,03 H 4,87

Gef. C 82,31 H 4,83

43 2, 6-Di-p-methoxyphenyl-4-benzoyl-pyridinol-3 (60b)

Bei der Umsetzung von 0,49 g (1 mMol) 21b werden 0,18 g (43,9 % d. Th.) gelbe Nadeln erhalten vom Schmp. 126°.

$C_{26}H_{21}NO_4$ (411,46) Ber. C 75,89 H 5,14

Gef. C 75,38 H 5,23

43 2, 6-Di-p-methoxyphenyl-4-p-methoxybenzoyl-pyridinol-3 (60c)

Bei der Umsetzung von 0,52 g (1 mMol) 21d werden 0,2 g (45,4 % d. Th.) gelbrote Nadeln erhalten vom Schmp. 190°.

$C_{27}H_{23}NO_5$ (441,50) Ber. C 73,45 H 5,25

Gef. C 73,70 H 5,28

43 2, 6-Di-p-bromphenyl-4-benzoyl-pyridinol-3 (60d)

Bei der Umsetzung von 0,59 g (1 mMol) 21g werden 0,15 g (29,4 % d. Th.) gelbrote Nadeln erhalten vom Schmp. 162°.

$C_{24}H_{15}NO_2Br_2$ (509,24) Ber. C 56,60 H 2,97

Gef. C 56,38 H 2,90

56 trans-1-Benzoyl-2-p-methoxybenzoyl-äthylen (68a)

0,28 g (1 mMol) 66a werden in 20 ml Benzol mit 4 g p-Toluolsulfonsäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Es entsteht eine gelbe Lösung, die nach dem Abkühlen mehrmals mit Wasser gewaschen wird und dann über $MgSO_4$ getrocknet wird. Dann wird die Lösung eingeengt. Man erhält 0,15 g (56,2 % d. Th.) gelbe, flache Nadeln, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 80°.

$C_{17}H_{14}O_3$ (266,30) Ber. C 76,68 H 5,29

Gef. C 77,02 H 5,33

56 trans-1-Benzoyl-2-p-brombenzoyl-äthylen (68b)

analoge Vorschrift wie 68a aus 0,33 g (1 mMol) 66b. Man erhält 0,24 g (76,2 % d. Th.) gelbe, derbe Prismen, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 127°.

$C_{16}H_{11}O_2Br$ (315,18) Ber. C 60,97 H 3,52

Gef. C 60,88 H 3,54

56 trans-1-p-Phenylbenzoyl-2-benzoyl-äthylen (68c)

analoge Vorschrift wie 68a aus 0,33 g (1 mMol) 66c. Man erhält 0,2 g (64,1 % d. Th.) gelbe, faserige Nadeln, die aus

Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 155⁰.

$C_{22}H_{16}O_2$ (312, 37) Ber. C 84, 59 H 5, 16

Gef. C 84, 69 H 4, 97

58 3, 6-Di-phenyl-pyridazin

0, 39 g (1 mMol) des Esters 67 werden in 10 ml Äthanol mit 5 ml einer 47 %igen Hydrazinhydrat-Lösung 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen 0, 2 g (86, 2 % d. Th.) farblose Schuppen, die aus Methanol umkristallisiert werden, vom Schmp. 218⁰ aus.

$C_{16}H_{12}N_2$ (232, 29) Ber. C 82, 73 H 5, 21

Gef. C 82, 88 H 5, 28

Das IR-Spektrum ist mit dem Sadtler-Spektrum Nr. 12529 identisch.

58 3-Phenyl-6-p-methoxyphenyl-pyridazin (71a)

0, 28 g (1 mMol) 66a werden in 8 ml Äthanol mit 5 ml einer 47 %igen Hydrazinhydrat-Lösung 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen 0, 19 g (72, 5 % d. Th.) farblose Schuppen aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 192⁰.

$C_{17}H_{14}N_2O$ (262, 32) Ber. C 77, 84 H 5, 38

Gef. C 77, 86 H 5, 43

58 3-Phenyl-6-p-bromphenyl-pyridazin (71b)

0, 33 g (1 mMol) 66b werden in 10 ml Äthanol mit 5 ml einer 47 %igen Hydrazinhydrat-Lösung zum Sieden erhitzt. Nach 30

Minuten wird abgekühlt. Es fallen 0,23 g (74 % d.Th.) farblose Schuppen aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 240°.

$C_{16}H_{11}N_2Br$ (311,20) Ber. C 61,75 H 3,56

Gef. C 61,42 H 3,59

58 3-p-Bromphenyl-6-p-methoxyphenyl-pyridazin (71c)

0,36 g (1 mMol) 66e werden in 10 ml Äthanol mit 5 ml einer 47 %igen Hydrazinhydrat-Lösung 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen 0,2 g (58,6 % d.Th.) farblose Schuppen aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 270°.

$C_{17}H_{13}N_2OBr$ (341,22) Ber. C 59,84 H 3,84

Gef. C 59,70 H 3,91

60 3-p-Methoxyphenyl-dehydro-chinoliziniumperchlorat (74)

2,92 g (10 mMol) 1-Phenacyl- α -picoliniumbromid (73a) und 3,7 g (20 mMol) p-Methoxy-phenylglyoxalhydrat (5c) werden in 20 ml Äthanol gelöst und unter Kühlung mit Eis mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Nach 5 Stunden wird abgesaugt und das farblose Produkt in Äthanol unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird dann mit Perchlorsäure (etwa 2 ml 70 %iger) versetzt. Aus der nun stark fluoreszierenden Lösung kristallisieren 0,26 g (7,8 % d.Th.) farblose Stäbchen aus, vom Schmp. 246°.

$C_{16}H_{14}NO]ClO_4$ (335, 75) Ber. C 57, 24 H 4, 20

Gef. C 57, 19 H 4, 17

Bei dem gleichen Ansatz aber mit 3, 2 g (10 mMol) p-Methoxy-phenacyl- α -picoliniumbromid (73b) und 3, 7 g (20 mMol) p-Methoxy-phenylglyoxalhydrat (5c) werden 0, 15 g (4, 5 % d. Th.) erhalten.

3-Methyl-imidazoliumbetaine

Allgemeine Vorschrift: 10 mMol Salz werden mit 20 mMol des betreffenden Phenylglyoxals in 20 ml Äthanol und 2 ml Wasser gelöst, mit Eis gekühlt und mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Das ausgefallene Betain wird abgesaugt und mit Wasser, Äthanol und anschließend mit Äther gründlich gewaschen. Getrocknet wird über Diphosphorpentoxid.

64 1, 2, 3-Tri-benzoyl-propen(2)-3-methylimidazoliumbetain-(1) (77a)

Es werden 2, 81 g (10 mMol) 1-Phenacyl-3-methylimidazoliumbromid (76a) mit 3 g Phenylglyoxalhydrat (5a) umgesetzt.

Nach 3 Stunden erhält man 1, 4 g (64, 5 % d. Th.) gelbe Nadelchen vom Schmp. 202°.

$C_{28}H_{22}N_2O_3$ (434, 50) Ber. C 77, 40 H 5, 10

Gef. C 77, 18 H 5, 02

64 1, 3-Di-p-methoxybenzoyl-2-benzoyl-propen(2)-3-methylimidazoliumbetain-(1) (77b)

Es werden 3, 11 g (10 mMol) p-Methoxy-phenacyl-3-methylimidazoliumbromid (76b) mit 3 g Phenylglyoxalhydrat (5a) umge-

setzt. Man erhält nach 4 Stunden 1,6 g (64,8 % d.Th.) gelbe Nadelchen vom Schmp. 198^o.

$C_{30}H_{26}N_2O_5$ (494,55) Ber. C 72,86 H 5,29

Gef. C 73,22 H 5,25

64 1,2,3-Tri-p-methoxybenzoyl-propen(2)-3-methylimidazoliumbetain-(1) (77c)

Es werden 3,11 g (10 mMol) p-Methoxy-phenacyl-3-methylimidazoliumbromid (76b) mit 3,7 g (20 mMol) p-Methoxy-phenylglyoxalhydrat (5c) umgesetzt. Man erhält nach 4 Stunden 1,7 g (62,7 % d.Th.) gelbe Nadelchen vom Schmp. 191^o.

$C_{31}H_{28}N_2O_6 \cdot H_2O$ (542,60) Ber. C 68,80 H 5,54

Gef. C 69,17 H 5,49

64 1,3-Di-benzoyl-2-p-methoxybenzoyl-propen(2)-3-methylimidazoliumbetain-(1) (77d)

Es werden 2,81 g (10 mMol) 1-Phenacyl-3-methylimidazoliumbromid (76a) mit 3,7 g p-Methoxy-phenylglyoxalhydrat (5c) umgesetzt. Man erhält nach 4 Stunden 1,3 g gelbe Nadelchen (56 % d.Th.) vom Schmp. 204^o.

$C_{29}H_{24}N_2O_4$ (464,53) Ber. C 74,98 H 5,21

Gef. C 74,57 H 5,08

64 1,3-Di-p-brombenzoyl-2-benzoyl-propen(2)-3-methylimidazoliumbetain-(1) (77e)

Es werden 3,6 g (10 mMol) p-Brom-phenacyl-3-methylimidazoliumbromid (76c) mit 3 g (20 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) umgesetzt.

umgesetzt. Nach 5 Stunden erhält man 1,1 g (37,2 % d.Th.) gelbe Nadelchen vom Schmp. 196°.

$C_{28}H_{20}N_2O_3Br_2$ (592,32) Ber. C 56,78 H 3,40

Gef. C 56,82 H 3,39

Darstellung der Furan-Derivate

Allgemeine Vorschrift: 10 mMol p-Nitrobenzyl-pyridinium-bromid (79a) und 20 mMol des betreffenden Phenylglyoxalhydrates werden in 20 ml Äthanol und 1 ml Wasser gelöst, mit Eis gekühlt und mit 1 ml 10n-NaOH versetzt. Nach 45-60 Minuten wird der tiefrote Niederschlag abgesaugt und in Aceton gelöst. Die Lösung wird dann bis zur Gelbfärbung angesäuert und mit Wasser gefällt. Die gelben Verbindungen werden aus Benzol umkristallisiert.

Werden statt 10n-NaOH 2n-NaOH, Triäthylamin oder Hünigbase verwendet, so sinken die Ausbeuten stark.

70 2-Phenyl-3-hydroxy-4-p-nitrophenyl-5-benzoyl-furan (81a)

2,95 g (10 mMol) 79a werden mit 3 g (20 mMol) Phenylglyoxalhydrat (5a) umgesetzt. Man erhält 2,4 g (62,5 % d.Th.) tief-gelbe Stäbchen vom Schmp. 171°.

$C_{23}H_{15}NO_5$ (385,38) Ber. C 71,68 H 3,92

Gef. C 71,75 H 3,86

71 2-p-Methoxyphenyl-3-hydroxy-4-p-nitrophenyl-5-p-methoxy-benzoyl-furan (81b)

2,95 g (10 mMol) 79a und 3,7 g (20 mMol) p-Methoxy-phenyl-glyoxalhydrat (5c) werden umgesetzt. Man erhält 2,8 g (63 % d. Th.) orange-farbene Stäbchen vom Schmp. 158°.

$C_{25}H_{19}NO_7$ (445,44) Ber. C 67,41 H 4,30 N 3,14 O 25,15
Gef. C 67,35 H 4,34 N 3,00 O 25,57

71 2-p-Bromphenyl-3-hydroxy-4-p-nitrophenyl-5-p-brombenzoyl-furan (81c)

2,95 g (10 mMol) 79a und 4,6 g (20 mMol) p-Brom-phenyl-glyoxalhydrat (5b) werden umgesetzt. Man erhält 2,3 g (42,4 % d. Th.) gelbe Stäbchen vom Schmp. 233°.

$C_{23}H_{13}NO_5Br_2$ (543,20)
Ber. C 50,86 H 2,41 N 2,58 O 14,73 Br 29,45
Gef. C 50,75 H 2,56 N 2,61 O 14,60 Br 29,38

71 2,4-Di-p-nitrophenyl-3-hydroxy-5-p-nitrobenzoyl-furan (81d)

2,95 g (10 mMol) 79a werden mit 3,9 g (20 mMol) p-Nitro-phenylglyoxalhydrat (5d) umgesetzt. Man erhält 1,9 g (40 % d. Th.) gelbe Stäbchen vom Schmp. 198°.

$C_{23}H_{13}N_3O_9$ (475,38) Ber. C 58,11 H 2,76
Gef. C 57,89 H 2,90

76 2-Phenyl-3-acetoxy-4-p-nitrophenyl-5-benzoyl-furan (85a)

0,39 g (1 mMol) 81a werden in 8 ml Acetanhydrid 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen 0,32 g (74,8 % d. Th.)

farblose, verfilzte Nadeln aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 175⁰.

$C_{25}H_{17}NO_6$ (427,42) Ber. C 70,25 H 4,01 N 3,27

Gef. C 70,15 H 4,01 N 3,93

Mol.-Gew. 429 (osmometr. in $CHCl_3$)

76 2-p-Methoxyphenyl-3-acetoxy-4-p-nitrophenyl-5-p-methoxy-benzoyl-furan (85b)

0,45 g (1 mMol) 81b werden in 8 ml Acetanhydrid 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen 0,3 g (61,6 % d.Th.) farblose, verfilzte Nadeln aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 170⁰.

$C_{27}H_{21}NO_8$ (487,47) Ber. C 66,53 H 4,34 N 2,87 O 26,25

Gef. C 66,92 H 4,67 N 2,79 O 25,60

Mol.-Gew. 478 (osmometr. in $CHCl_3$)

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von August 1969 bis September 1971 im Institut für Organische Chemie der Justus Liebig-Universität Gießen.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. F. Kröhnke

unter dessen Leitung ich diese Arbeit anfertigte, danke ich herzlich für seine wertvollen Anregungen und seine stets wohlwollende Unterstützung.

Ebenso bin ich meinen anderen akademischen Lehrern für die mir zuteil gewordene wissenschaftliche Ausbildung und Förderung zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. U. Habermalz, Herrn Dr. W. Kiel und Herrn Dr. H. Ahlbrecht danke ich für viele anregende Diskussionen. Frau E. Sauerwein danke ich für ihre Bemühungen bei der Aufnahme der IR-Spektren, Herrn W. Kreiling für die Aufnahme der NMR-Spektren, Frau B. Reinshagen und Herrn A. Schöнке für die analytischen Bestimmungen.

Lebenslauf

Am 5. November 1942 wurde ich, Detlef-Ingo Schütze, als Sohn des Walter Schütze und seiner Ehefrau Erika, geb. Büttner, in Altmohrau Grafschaft Glatz (Schlesien) geboren. Ende Juli 1945 siedelten wir nach Gießen über. Dort besuchte ich von 1949-1953 die Goetheschule und anschließend von 1953-1962 die Liebig-Schule (Gymnasium). Nach dem Abitur 1962 begann ich in der Liebig-Apotheke in Gießen ein Praktikum, das ich mit der pharmazeutischen Vorprüfung im Februar 1964 in Darmstadt beendete. Nachdem ich noch ein halbes Jahr in der Apotheke tätig war, begann ich im Wintersemester 1964 mit dem Studium der Chemie an der Justus Liebig-Universität Gießen. Im November 1966 bestand ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im November 1968 die mündliche Diplom-Prüfung. Im Juli 1969 erhielt ich das Diplom.

Seit August 1969 bin ich Doktorand und seit Oktober 1970 wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie der Justus Liebig-Universität.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Dittmar, Ehrlich, G. Fritz, Gosselck, Hanle, Herrmann, R. Hoppe, O. Horn, Kirsch, Kröhnke, Kühnl, K. Neumann, W. P. Neumann, Scharmann, Scholtissek, H. J. Seifert, Teske

FOTO-DRUCK LENZ . 63 Gießen . Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641-77449